

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Šárka Špínová

Tyroidní hormony, jejich význam a chladová expozice
Thyroid hormones, their importance and exposure to cold

Bakalářská práce

Vedoucí práce: RNDr. Jitka Žurmanová, Ph.D.

Praha 2019

Poděkování

Ráda bych na tomto místě poděkovala své školitelce RNDr. Jitce Žurmanové, Ph.D. za její trpělivost, vstřícnost a cenné rady. Dále bych chtěla poděkovat své rodině za velkou podporu během psaní této práce i během celého studia.

Prohlášení

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 08.05.2019

Šárka Špínová

Abstrakt

Tyroidní hormony jsou nezbytné hlavně pro prenatální vývoj jedince a v dospělosti udržují homeostázu mnoha orgánů a tělních procesů. Proto je velmi důležitá správná funkce regulační osy mezi hypotalamem, hypofýzou a štítnou žlázou. Nedostatek těchto hormonů se projevuje například tvorbou strumy, kretenismem a bradykardií, nadbytek zase hubnutím, oftalmopatií, nadměrným pocením, tachykardií a rovněž tvorbou strumy. Vážným problémem se ukazuje být i mutace receptorů tyroidních hormonů v cílových tkáních. Ta vyvolává poruchy nervové soustavy, sluchu, zraku, zažívacího systému, nesprávnou srdeční funkci, opoždění růstu i duševního vývoje. Tyroidní hormony jsou nezbytné pro formaci a aktivaci hnědé tukové tkáně. Ta se spolu s třesovou termogenezí kosterního svalstva podílí na fakultativní termogenezi a napomáhá tím homoiotermním savcům udržovat stálou teplotu tělního jádra. Vedle toho je hnědá tuková tkáň důležitým endokrinním orgánem, který po aktivaci chladem vylučuje aktivní látky zvané batokiny. Batokiny mají blahodárné účinky při léčbě obezity, diabetu a kardiovaskulárních onemocnění. Můžeme tedy předpokládat, že chladová adaptace by mohla účinně pomoci v léčbě civilizačních chorob.

Klíčová slova: tyroidní hormony, hypothyreóza, hyperthyreóza, receptory tyroidních hormonů, termogeneze, hnědá tuková tkáň, batokiny

Abstract

Thyroid hormones are essential mainly for prenatal development and they maintain the homeostasis of many organs and body processes in adulthood. Therefore, the correct function of the regulatory axis between the hypothalamus, pituitary gland and thyroid gland is very important. Lack of these hormones is manifested, for example, by the formation of goiter, cretinism and bradycardia, excess in weight loss, ophthalmopathy, excessive sweating, tachycardia and also goiter formation. A serious problem is also the mutation of thyroid hormone receptors in target tissues. It causes nervous system disorders, hearing, vision, digestive system, incorrect cardiac function, delayed growth and mental development. Thyroid hormones are essential for the formation and activation of brown adipose tissue. This, together with the shivering thermogenesis of skeletal muscle, is involved in facultative thermogenesis, helping homoeothermic mammals to maintain a constant body core temperature. In addition, brown adipose tissue is an important endocrine organ that secretes active substances called batokines upon cold activation. Batokines have beneficial effects in the treatment of obesity, diabetes and cardiovascular disease. So we can assume that cold adaptation could effectively help in the treatment of civilization diseases.

Key words: thyroid hormones, hypothyroidism, hyperthyroidism, thyroid hormone receptors, thermogenesis, brown adipose tissue, batokines

Obsah

Úvod.....	1
1. Historický pohled na chladovou expozici	2
2. Termoregulace.....	3
2.1. Třesová termogeneze	4
2.2. Netřesová termogeneze.....	5
3. Funkce hnědého tuku	6
3.1. Růstový faktor fibroblastů-21 (FGF21).....	7
3.2. Interleukin-6 (IL-6).....	9
3.3. Inzulínu podobný růstový faktor I (IGF-I)	10
3.4. Kostní morfogenetický protein (BMP).....	10
3.5. Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A).....	12
3.6. Nervový růstový faktor (NGF)	13
4. Osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza	14
4.1. Hypothalamus a TRH	14
4.2. Hypofýza a TSH	15
4.3. Význam jódu pro funkci štítné žlázy	16
4.3.1. Úloha tyroidních hormonů ve formování BAT	18
4.4. Onemocnění štítné žlázy.....	21
4.4.1. Hypotyreóza	21
4.4.2. Hypertyreóza	22
4.4.3. Srdeční onemocnění	24
5. Receptory tyroidních hormonů.....	25
5.1. Receptory tyroidních hormonů v hnědé tukové tkáni	28
Závěr.....	30
Seznam zdrojů	31

Seznam zkratek

AF	region s aktivační funkční doménou (activation function region)
ATP	adenosintrifosfát (adenosine triphosphate)
BAT	hnědá tuková tkáň (brown adipose tissue)
BMI	index tělesné hmotnosti (body mass index)
BMP	kostní morfogenetický protein (bone morphogenetic protein)
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát (cyclic adenosine monophosphate)
FGF21	fibroblastový růstový faktor 21 (fibroblast growth factor 21)
GC-1	agonista receptoru tyroidního hormonu β
HPT osa	osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza (hypothalamic-pituitary-thyroid axis)
IGF-I	inzulínu podobný růstový faktor I (insulin-like growth factor I)
IL-6	interleukin 6
LPB	laterální parabrachiální jádro Varolova mostu (lateral parabrachial nucleus)
LPBc/el	centrální/externí část laterálního parabrachiálního jádra (central/external lateral parabrachial nucleus)
NGF	nervový růstový faktor (nerve growth factor)
POA	preoptická oblast hypothalamu (preoptic area)
ROS	reaktivní formy kyslíku (reactive oxygen species)
RXR	retinoidní X receptor (retinoid X receptor)
T3	trijodtyronin (triiodothyronine)
T4	tyroxin (thyroxine)
THR	receptor tyroidních hormonů (thyroid hormone receptor)
TRE	responzivní element tyroidních hormonů (thyroid-hormone response element)
TRH	tyreotropin uvolňující hormon (thyrotropin-releasing hormone)
TRP	tranzientní receptorový potenciálový kanál (transient receptor potential channel)
TSH	tyreotropin, tyroid stimulující hormon (thyroid-stimulating hormone)
UCP1	odpřahující protein 1 (uncoupling protein 1)
VEGF	vaskulární endoteliální růstový faktor (vascular endothelial growth factor)
WAT	bílá tuková tkáň (white adipose tissue)

Úvod

Tyroidní hormony jsou nezbytné v období vývoje jedince pro zrání jednotlivých tkání. V dospělosti hrají významnou úlohu v buněčném metabolismu a termoregulaci. Termoregulace je pro tělo nezbytný proces, který napomáhá homoiotermním organismům udržovat správnou teplotu tělního jádra, takzvanou normotermii. Známe dva základní typy fakultativní termogeneze, tedy tvorby tepla, ke které dochází jen v případě potřeby. Těmi jsou třesová termogeneze v kosterním svalstvu a netřesová termogeneze v hnědé tukové tkáni.

Tyroidní hormony významně přispívají k tvorbě hnědé tukové tkáně spolu s adrenergním systémem. Hnědé tukové tkáni se v poslední době přikládá čím dál tím vyšší důležitost, neboť byla zjištěna její přítomnost i u dospělých jedinců a nejen pouze u novorozenat a malých savců, pro jejichž tělesné funkce a termogenezi je životně důležitá. Může zvyšovat metabolický obrat, a proto byla a je studována v souvislosti s léčbou metabolického syndromu. Dále bylo zjištěno, že díky své endokrinní činnosti vylučuje řadu látek, které mohou ovlivňovat další tělesné funkce. Tyto látky se nazývají batokiny. V poslední době se ukazuje, že některé batokiny by mohly mít pozitivní účinek v boji proti civilizačním chorobám, kterými jsou například obezita, diabetes i různá kardiovaskulární onemocnění.

Tyroidní hormony jsou součástí velmi důležité hormonální osy hypotalamus-hypofýza-štítná žláza. Na její správné činnosti závisí bezpočet tělních procesů, a proto cílem práce bylo postihnout úlohu tyroidních hormonů a jejich poruchy v savčím organismu. A dále se zaměřit na tyroidní hormony v kontextu s chladovou expozicí, která zvyšuje jejich aktivitu a indukuje tvorbu hnědé tukové tkáně.

1. Historický pohled na chladovou expozici

V minulosti docházelo k mnoha studiím zaměřeným na sledování účinku chladu na osu hypotalamus-hypofýza-štítná žláza (HPT osa). Výzkumné týmy různých zemí pozorovaly kolísání hladin hormonů spojených s funkcí štítné žlázy (TRH (tyreotropin uvolňující hormon), TSH (tyreotropin), T3 (trijodtyronin) a T4 (tyroxin)) v krevním séru a v cílových orgánech. Výsledky těchto pozorování byly často odlišné v důsledku rozdílných podmínek měření. Nicméně, v současné době můžeme říci, že se díky nim podařilo postavit solidní základy pro porozumění dané problematice. Další neméně důležitou roli hrály experimenty založené na stanovení působení známých neurohormonů těla na tkáň HPT osy a na výlev výše zmíněných hormonů této osy. Znalost těchto údajů umožnila tedy sledovat také změnu koncentrace daných neurohormonů v závislosti na vystavení organismu chladovým podmínkám (Fregly 1989).

Jak již bylo zmíněno, dosud prováděné experimenty se častokrát liší v naměřených datech a experimenty zahrnují více proměnných, proto považuji za vhodné se blíže podívat na možnou příčinu těchto rozporů a uvést si několik příkladů.

Tal et al. vystavovali po čtyři dny pokusné krysy teplotám 0 °C a pozorovali v krevním séru vzrůst koncentrace T3 a T4, zároveň s poklesem koncentrace TSH. Měření porovnávali s kontrolními jedinci drženy ve 22 °C (Tal *et al.* 1976). V podobném experimentu, ve kterém byly krysy podrobeny vyšší teplotě po delší časový úsek (8 °C po dobu 1 týdne), došlo naopak ke znatelnému zvýšení koncentrace TSH v krevním séru (Itoh *et al.* 1966; cit. dle Fregly 1989).

Bondy a Hagewood vystavovali krysy teplotám 4 °C (po dobu 15, 24 a 72 hodin), subjekty byly navíc drženy bez jakéhokoli přísunu potravy. Při měření po 15 a 24 hodinách bylo zaznamenáno viditelné snížení koncentrace jódu vázaného na proteiny v séru (Bondy a Hagewood 1952). Avšak hladovění samo o sobě jistě znamenalo velký stres pro zkoumaná zvířata a ovlivnilo výsledek.

V jiném pokusu byly krysy drženy ve tmě při extrémní teplotě (+2 až -4 °C), po dobu 10 až 25 dnů. Na jejich štítné žláze byla pozorována značná hypertrofie a hyperplázie folikulárních buněk, zvýšená vaskularita a ztráta koloidních vlastností (Kenyon 1933), Kenyon ve své práci uvedl, že nepřítomnost světla neměla na výsledky měření žádný vliv, stále však musíme brát v potaz možný stres vyvolaný absencí synchronizace světlem nebo případný aditivní efekt obou faktorů.

V květnu roku 1970 provedli Eastman et al. experiment, při kterém uzavřeli čtyři mladé muže evropského původu, pobývající v té době na Antarktidě (méně než dva roky), do místnosti s teplotou vzduchu 6,6 °C na dobu čtyř dnů. Studených tekutin a studené potravy mohli přijímat dle potřeby. Jakýkoli pohyb byl omezen na stání, sezení, ležení, případně procházení se po místnosti. Každý z nich byl denně na přesně stanovený čas odveden do laboratoře, ve které dosahovala teplota 15 °C, aby mu mohla být odebrána krev. Všichni byli oděni do tenkého oblečení a na noc měli jen jednu deku. Tým naměřil u všech studovaných subjektů vysoké zvýšení koncentrace T3 v krevním séru do druhého dne

a o něco pomalejší zvýšení koncentrace T4. Byl to významný nález, který ukázal, že nejenom malí savci reagují na nízkou teplotu zvýšeným výlevem tyroidních hormonů (Eastman *et al.* 1974).

U mužů, přicházejících z Los Angeles do Antarktidy, bylo zaznamenáno (po 42 týdenním pobytu) zvýšení odpovědi TSH adenohypofýzy na TRH hypotalamu, vyšší hladina T3 a nezměněná hladina T4 a TSH v krevním séru (Reed *et al.* 1990).

Sun s kolegy vystavili ve svých experimentech dvě skupiny krys teplotám 5 °C po dobu 3 týdnů, další dvě skupiny zůstaly ve 25 °C jako kontroly. Dále vždy jedné skupině ponechali obvyklé jídlo a druhé bylo obohaceno d,l-propranololem (nespecifický antagonist β -adrenoreceptoru). U krys vystavených chladu a krmených běžnou potravou došlo během prvních tří týdnů ke znatelnému zvýšení krevního tlaku, ten zůstával zvýšený až do konce pokusu. Naproti tomu krysám, které také žily v chladných podmínkách s d,l-propranololem, byl naměřen mnohem nižší krevní tlak. D,l-propranolol u nich také zjevně zabraňoval tachykardii. Z těchto měření tedy výzkumný tým usoudil, že během vystavení chladu jsou u krys kupodivu blokovány β 1- i β 2-adrenoreceptory (Sun *et al.* 1997). Vliv na měření zde mohla mít pravděpodobně příliš nízká teplota, které byly subjekty vystavovány.

Z dostupné literatury vyplývá, že v nedávné historii byl u homoiotermních savců testován převážně chladový stres a výsledky těchto měření byly často rozporuplné a nesrovnatelné vzhledem k tomu, že, i) sledované subjekty byly často podrobovány velmi nízkým teplotám okolo 4 °C až pod bodem mrazu, ii) expozice byly obvykle krátké v rozsahu hodin až jednoho týdne a iii) byly používány různé živočišné druhy a není jasné, zda bylo ustájení individuální či nikoliv (např. krysy, psi, skot i netopýři).

2. Termoregulace

Termoregulace je důležitý mechanismus, který homoiotermním organismům umožňuje udržovat tělesnou teplotu a zabezpečovat tak správnou funkci probíhajících biologických procesů. Narušení této rovnováhy vede ke kolapsu organismu. Zásadním je udržení stálé teploty tělního jádra tzv. normotermie, která se u různých endotermů liší a obvykle se pohybuje mezi 36 °C a 38 °C. Periferní tělní teplota a teplota tělního jádra reagují na stresové podmínky odlišným způsobem. Teplota v periferních částech těla je mnohem variabilnější a může být upravována ve prospěch udržování teploty jádra. Naše tělo je vybaveno na periférii mnoha teplotními receptory, které reagují na změny okolní teploty. Pokud se teplota zvýší nad normu, dochází k vazodilataci periferních cév a cíleným tepelným ztrátám, pokud se okolí příliš ochladí, dochází naopak k vazokonstrikci periferních cév a ke generování tepelné energie organismem (Haman a Blondin 2017; Blondin a Haman 2018).

Endotermové se dokázali adaptovat na ta nejteplejší i nejchladnější prostředí na Zemi. Život ve velmi teplých podnebních podmínkách si vyžaduje vysoké odvádění tepla z těla, zvýšené pocení a obvykle velký poměr povrchu k objemu těla. Naproti tomu živočichové žijící v chladných podmínkách mívají poměr povrchu k objemu těla menší, jsou vybaveni izolační srstí, většími podkožními tukovými zásobami a vysoce výkonnými termogenními tkáněmi. Lidské tělo je mnohem lépe adaptované na teplejší prostředí, než na prostředí chladné. V teplém prostředí se organismus zbavuje tepla radiací i evaporací. Zatímco v chladném prostředí využívá vedle termoregulačních mechanismů i procesy behaviorální, jako např. vyhledávání úkrytů, světla, ohně, teplé oblékání, migrace (Haman a Blondin 2017; Blondin a Haman 2018) nebo sociální termoregulace u malých savců prokázána např. na rypsovi *Fukomys darlingi* v 20 °C podmínkách (Wiedenová *et al.* 2018).

Změna tělesné teploty endotermních savců je řízena pomocí centrálního nervového systému. Nejdůležitějším termoregulačním centrem mozku je hypotalamus. Informace z termoreceptorů nacházejících se v centrálních i periferních oblastech těla jsou předávány do preoptické oblasti hypotalamu (POA), ta vysílá signál dál do oblastí cílových, které poté mohou náležitě zareagovat (Boulant a Gonzalez 1977). Takovou reakcí bývá třesová termogeneze kosterního svalstva a po ní následující netřesová termogeneze v hnědé tukové tkáni. Tyto dva procesy se také někdy označují souhrnným názvem fakultativní termogeneze, tedy termogeneze, ke které dochází jen v případě potřeby, to znamená při okolních teplotách pod tzv. termoneutrální zónou. Zatímco v termoneutrálních podmínkách dosáhne organismus správné teploty tělního jádra i bez zapojení fakultativní termogeneze, díky takzvané obligatorní termogenezi (Silva 1995; Nedergaard a Cannon 2018).

2.1. Třesová termogeneze

První reakcí na chladové podmínky je třesová termogeneze, ke které dochází v kosterních svaích a pomocí které se tělo snaží zabránit přílišnému snížení teploty jádra. Ještě do nedávné doby se považovala za jediný proces fakultativní termogeneze, ke kterému dochází i u dospělých lidí. Třes kosterních svalů je způsobován činností somatického motorického systému. Tepelná energie je produkována zvýšenou svalovou tenzí. Dochází tak postupně k neovladatelným svalovým kontrakcím, tedy ke svalovému třesu (Nakamura 2018; Nedergaard a Cannon 2018; Blondin a Haman 2018).

Jak v kůži, tak ve vnitřních orgánech se nacházejí nervová zakončení s tzv. TRP kanály, které reagují kromě bolesti i na chlad (viz 2.2. Netřesová termogeneze). Z nich je postupně předáván signál do termoregulačních center v POA (Rossato *et al.* 2014; Haman a Blondin 2017).

Nakamura a Morrison zkoumali tělní termosenzorickou dráhu na kryších držných v teplotách prostředí 22 až 23 °C s přístupem k dostatku vody a potravy a se zavedeným dvanáctihodinovým cyklem světla a tmy. Potvrdili, že chladové termoreceptory situované v kůži předávají signál do dorsálních míšních rohů. Ten je poté dál přenášen pomocí neuronů do laterálního parabrachiálního jádra Varolova mostu (LPB). Neurony aktivované chladem se nacházejí hlavně v jeho externí laterální

části zvané LPBel, ale také v centrální části LPBc. Glutamatergní excitací putuje signál do POA (Nakamura a Morrison 2008). Tato dráha se také někdy nazývá LPBel-POA. V POA dochází zároveň k inhibici neuronů, které by odpovídaly na zvýšenou okolní teplotu (Nakamura 2018). Neurony reagující na chladné okolí odvádějí signál z dorsomediálního hypotalamu a rostrální medulární rýhy hypotalamu. Neurony z rostrální medulární rýhy stimulují γ -motoneurony ve ventrálních míšních rozích, kde inervují intrafuzální svalová vlákna (Blondin a Haman 2018). Dochází tak ke svalovému třesu, kožní vazokonstrikci a tedy k produkci tepla a snížení jeho disipace do okolí.

2.2. Netřesová termogeneze

K netřesové termogenezi dochází v hnědé tukové tkáni (BAT) savců vystavených chladu či adaptovaných na chlad, dále u savčích novorozenat a savců probouzejících se z hibernace (Hernández a Obregón 2000). BAT je bohatě prokrvená tkáň, obsahuje velký počet mitochondrií a její aktivita je kontrolována sympatickým nervovým systémem (Asano *et al.* 1997; Mahdavian *et al.* 2016). Stimulace sympatiku vyvolá vylití noradrenalinu, což vede k aktivaci mitochondriální respirace a uncoupling proteinu 1 (UCP1). Disipace elektronového gradientu přes UCP1 vede k produkci tepla, které je rozváděno do blízkého okolí a částečně do celého těla krví. Noradrenalin se podílí jak na aktivaci, tak na růstu BAT, vazbou na β 1- a β 3-adrenoceptory, které se nacházejí jak v běžovém tuku (vznikajícím hnědnutím bílé tukové tkáně), tak v samotném BAT a ovlivňují zde stimulaci hnědých tukových buněk (Nedergaard a Cannon 2018).

V mitochondriích BAT je, podobně jako v ostatních mitochondriích, degradován pyruvát na CO_2 , a elektrony jsou přenášeny dýchacím řetězcem za vzniku molekuly vody z O_2 . Tok elektronů v dýchacím řetězci umožňuje vypumpování protonů ven z mitochondriální matrix do mezimembránového prostoru a do cytosolu, tím vzrůstá elektrochemický gradient. V BAT umožňuje navrácení protonů do mitochondriální matrix UCP1 vedle ATP syntáz, kterých je zde méně. Protein UCP1, někdy také nazývaný termogenin, je lokalizovaný na vnitřní mitochondriální membráně. Transportuje tzv. protonové ekvivalenty, tedy OH^- ionty, z mitochondrie směrem ven a umožňuje tak tok protonů do mitochondriální matrix bez produkce ATP (Bianco a Silva 1987; Rossato *et al.* 2014; Nedergaard a Cannon 2018). Činností komplexů dýchacího řetězce a ATP syntázy v mitochondriích ostatních tkání dochází také k produkci reaktivních forem kyslíku (ROS), jejich tvorbě v BAT zabráňuje právě UCP1, tím že odpráhuje ATP syntázu a rozpojuje tak oxidační fosforylaci (Blondin a Haman 2018).

Množství BAT a UCP1 v těle je variabilní. Mění se podle různých vnějších i vnitřních podmínek a liší se mezi druhy. Zvířata žijící v termoneutrální zóně vyžadují velmi nízkou termogenezi a mají tedy také menší počet mitochondrií i UCP1 v BAT, i BAT samotného. Pokud dojde ke změně vnějších podmínek a bude tedy zapotřebí produkci tepla zvýšit, zvýší se také počet UCP1 (Nedergaard a Cannon 2018).

Otužilci, kteří pravidelně plavali v chladných vodách, a jsou tedy na chlad aklimatizováni, mají větší kapacitu pro netřesovou termogenezi a tedy více BAT a UCP1. Testování jedinci plavali dvakrát týdně od září do února v 12 až 2 °C chladné vodě. Na začátku sezóny dvanáct minut, později tři minuty. V potaz se bral i fakt, že se v průběhu sezóny zúčastnili několika tříhodinových závodů ve 13 °C vodě. Otužilcům a kontrolním subjektům byly během studie také podávány dávky adrenomimetik, tedy agonistů adrenergických receptorů. Podání $\beta 1$ agonisty (v tomto případě Dobutaminu) kontrolní skupině lidí, která přicházela z termoneutrálních podmínek, způsobilo zvýšení rychlosti metabolismu o 39 %, podání $\beta 2$ agonisty (v tomto případě Bricanylu) o 20 %. U skupiny otužilců se podání obou látek obešlo bez zvýšení rychlosti metabolismu, a dokonce byla zaznamenaná downregulace $\beta 1$ - a $\beta 2$ -adrenoceptorů (Janský *et al.* 2008).

Lidé trpící nadváhou mají pravděpodobně nižší nebo i žádnou aktivitu v BAT. Tato aktivita bývá nabyta nebo znovunabyta teprve po snížení tělesné hmotnosti (Janský *et al.* 1997; Nedergaard a Cannon 2018). Netřesová termogeneze je proces adaptivní, který nastává jen v případě potřeby tepelné produkce, to znamená, že je fakultativní, jak jsme již zmínili.

Buňky bílé tukové tkáně (WAT) obsahují mnoho tukových kapének a málo mitochondrií, mají tedy velice malou kapacitu pro tvorbu tepla. WAT je ale velmi důležitým orgánem pro ukládání energie ve formě tuků a produkci hormonů (Villarroya *et al.* 2013). Ve WAT se vyskytují také tzv. TRPM8 kanály, které jsou aktivovány chladem, icilinem nebo mentolem. Po aktivaci vyvolávají mimo jiné expresi UCP1, zvyšují mitochondriální membránový potenciál, tepelnou produkci a koncentraci Ca^{2+} . Díky tomu může docházet v buňkách WAT a v jejich mitochondriích k morfologickým změnám a přeměnám na buňky BAT nebo na béžové tukové buňky. Rossato *et al.* to dokázali při své studii podkožních a viscerálních bílých tukových buněk odebraných z pěti různých zdravých lidí. Buňky byly izolovány a na dvacet čtyři hodin inkubovány při 26 °C, tedy při teplotě, která má aktivovat TRPM8 (Rossato *et al.* 2014).

Nedávno objevená béžová tuková tkáň má podobnou funkci jako BAT. Tzv. béžové adipocyty se vyznačují podobnou genovou expresí jako adipocyty BAT (Wu *et al.* 2012). Béžová tuková tkáň se do termoregulačních procesů zapojuje jen při velmi silné chronické chladové stimulaci. Dokonce i po ní se v béžových adipocytech vyskytuje jen něco mezi 10 a 25 % veškerého množství UCP1 v těle (Nedergaard a Cannon 2018).

3. Funkce hnědého tuku

Hnědá tuková tkáň se v poslední době stává předmětem mnoha studií a to nejen kvůli své termogenní, ale nově i protektivní funkci. Nejnovější výzkumy totiž naznačují, že aktivace hnědé tukové tkáně by mohla mít velký účinek v boji proti obezitě, diabetu, kardiovaskulárním onemocněním a dyslipidémii,

neboli zvyšování obsahu lipidů v krvi, které může vyústit až v aterosklerózu (Nedergaard *et al.* 2010; Villarroya *et al.* 2013; Mahdavian *et al.* 2016). Samotná obezita by se mohla dnes přirovnat ke světové pandemii (Townsend *et al.* 2012). Podle údajů Světové zdravotní organizace trpělo ve světě v roce 2016 nadváhou asi 39,9 % lidí nad 18 let (WHO 2017b) a navíc k tomu obezitou 13,1 % (WHO 2017a). Problém nastává, pokud je energetický výdej nižší než energetický příjem. Obezita je závažnou tzv. civilizační chorobou, ke které přispívá dnešní životní styl i strava (Clatici *et al.* 2018) a právě obezita má silný vliv na výše zmíněné problémy, jako jsou diabetes nebo srdeční obtíže (Townsend *et al.* 2012).

Původně panoval všeobecný názor, že se v lidské populaci BAT vykytuje pouze u novorozenců, pro které je k zajištění netřesové termogeneze nezbytná, a že později vymizí. V současné době je již známo, že se může nacházet i u dospělých jedinců, a to v oblastech krku, hrudi, v okolí ledvin, podél páteře a mezi lopatkami (Nedergaard *et al.* 2010; Jorge *et al.* 2017; Cuevas-Ramos *et al.* 2019). Jak se ale zdá, tak množství BAT s vysokým věkem klesá, pravděpodobně v důsledku hormonálních změn. Může to ale také souviset se zvýšením hromadění bílého tuku korelujícím s přibývajícím věkem, obézní jedinci totiž mají obvykle sníženou funkci v BAT nebo BAT úplně postrádají (Yoneshiro *et al.* 2011).

Aktivita BAT je řízena a stimulována sympatickou inervací. Tento systém řídí činnost BAT uvolňováním noradrenalinu aktivujícího β -adrenergní receptory hnědých adipocytů. Farmakologická adrenergní stimulace přes adrenergní agonisty může také způsobovat růst a aktivaci BAT (Asano *et al.* 1997).

Je již dobře známo, že WAT je endokrinním orgánem, to znamená, že kromě ukládání energie ve formě triglyceridů produkuje tzv. adipokiny a to hlavně leptin a adiponektin (Villarroya *et al.* 2013; Cuevas-Ramos *et al.* 2019).

Nedávno vešla ve známost i endokrinní funkce BAT. Dříve, stejně jako se u WAT brala v potaz jen funkce v ukládání energie, byla u BAT známa jen produkce tepla a oxidační fosforylace mastných kyselin. Endokrinní látky, které jsou prokazatelně po termogenní aktivaci v BAT vylučovány, se nazývají batokiny a působí buď autokrinně, tedy na BAT samotnou, nebo parakrinně, to znamená na buňky a tkáně v okolí (Villarroya *et al.* 2013; Jorge *et al.* 2017). Některé z důležitých batokinů budou popsány v následující kapitole.

3.1. Růstový faktor fibroblastů-21 (FGF21)

Růstový faktor fibroblastů-21 (FGF21) je protein pocházející ze široké rodiny FGF proteinů s autokrinní a parakrinní funkcí, který napomáhá udržování správné hladiny glukózy v krvi a podílí se na zvyšování citlivosti k inzulinu (Sarruf *et al.* 2010; Hondares *et al.* 2011; Grefhorst *et al.* 2015). Z tohoto důvodu by mohl být do budoucna dobře využitelný při léčbě diabetu nebo v boji proti

obezitě. Otázkou je, zda i v diabetu typu 1, který se projevuje úplným chyběním inzulínu v důsledku nefunkčnosti pankreatických β buněk (Kharitonov *et al.* 2005; Kim *et al.* 2015).

V roce 2010 bylo zaznamenáno, že infuze lidského FGF21 do mozkové komory obézní krysy zvyšuje citlivost k inzulínu, zároveň bylo zjištěno, že inzulínem vyvolané snížení tvorby glukózy v játrech bylo dvakrát tak účinné. Nebyly však zaznamenány žádné výrazné změny v obsahu glukózy v krvi a inzulínu v plazmě, v celkové tělní váze ani v množství jaterních triglyceridů a jaterního glykogenu (Sarruf *et al.* 2010).

V jiné studii byl podáván obézním, inzulín-rezistentním myším FGF21 po dobu 7 dnů a bylo zaznamenáno výrazné snížení obsahu glukózy v krvi. Stejný výzkumný tým podával myším silně nadprodukcujícím FGF21 po dobu 15 týdnů potravu s vysokým obsahem tuků a cukrů. Tyto myši snědly téměř dvakrát více než kontrolní jedinci a přesto přibraly na váze méně (Kharitonov *et al.* 2005).

FGF21 je v klidu sekretován hlavně v játrech a vylučován do krevního oběhu. Jeho produkce je zde ovlivňována alfa receptory pro aktivátor proliferace peroxisomů a hladinou mastných kyselin. V menší míře se FGF21 tvoří také v kosterních svaích a v WAT. V WAT zvyšuje expresi glukózového transportéru 1 a absorpci glukózy (Hondares *et al.* 2011; Kharitonov *et al.* 2005). V BAT se v dostatečném množství začne tvořit až po vystavení chladu nebo zvýšené fyzické aktivitě. Tvorba FGF21 v hnědé tukové tkáni je tedy závislá na aktivaci tkáně (Hondares *et al.* 2011; Cuevas-Ramos *et al.* 2019). Produkce v BAT, na rozdíl od výše zmíněné produkce v játrech, nezávisí na alfa receptorech pro aktivátor proliferace peroxisomů (Hondares *et al.* 2011).

Španělský výzkumný tým vystavoval myši teplotám 4 °C po dobu 6 hodin, 1 dne a 30 dní. Sledovaná produkce FGF21 v BAT se ve všech případech mnohonásobně zvyšovala. Po 6 hodinách přibližně 40x, po 1 dni 26x a po 30 dnech 47x. Zároveň byla kontrolována i produkce v játrech, ve kterých nedocházelo k velkým změnám a po 30 dnech v nich dokonce došlo ke snížení přibližně o dvě třetiny. Stejně tak u WAT nebylo pozorováno natolik výrazné zvýšení jako u BAT, přestože po 1 dni byla tvorba FGF21 přibližně 8x vyšší, po 30 dnech bylo znovu zaznamenáno snížení. Naměřená koncentrace FGF21 v plazmě se zvyšovala až po 1 a 30 dnech (Hondares *et al.* 2011). Důvodem, proč hodnoty v BAT nejprve prudce stouply a později se začaly viditelně snižovat, by mohly být například tvrdé podmínky (4 °C) a desenzitizace.

Tvorba a uvolňování FGF21 v BAT jsou ovlivňovány noradrenalinem, který zvyšuje přes β -adrenergní receptory koncentraci cAMP. cAMP aktivuje proteinkinázu A a p38 mitogenem aktivovanou proteinkinázu, které spolu aktivují produkci FGF21 (Hondares *et al.* 2011). Podání analogu FGF21 mělo za následek snížení obsahu glukózy v krvi, obnovení BAT, zabránění delipidaci a obnovení správné struktury mitochondrií v BAT u myšího modelu s deficiencí inzulínu a s hyperglykemií (Kim *et al.* 2015). FGF21 umožňuje po vystavení chladu, β 3-adrenergním agonistům nebo po zvýšené fyzické aktivitě vyvolat tzv. hnědnutí WAT, při kterém se bílé tukové buňky přeměňují nejčastěji v béžové (Cuevas-Ramos *et al.* 2019) někdy pravděpodobně i ve hnědé

adipocyty (Rossato *et al.* 2014). FGF21 je jedním z hlavních regulátorů hnědých tukových buněk a může tak posilovat funkci UCP1 v mitochondriích (Cuevas-Ramos *et al.* 2019). Myši postrádající FGF21 přibývají na váze, mají sníženou toleranci ke glukóze a byla u nich zaznamenána i snížená tvorba ketolátů (Sarruf *et al.* 2010).

Domouzoglou *et al.* potvrdili, že hormony štítné žlázy regulují vylučování FGF21 v játrech i v WAT a zároveň zvyšují jeho hladinu v krvi. Dále zaznamenali zvýšenou sérovou hladinu T3 u myši s vyřazenou tvorbou proteinu FGF21. Z toho usoudili, že FGF21 by mohl být vhodný pro snižování vysoké hladiny hormonů štítné žlázy v krvi při její nadměrné funkci. Navíc ještě poukázali na to, že provázanost mezi tyroidními hormony a FGF21 se značně odlišuje v závislosti na typu tkáně. U tyroidních hormonů je například možno zaznamenat efekt na zesílení produkce genů pro lipogenezi v játrech a jejich tlumení v hnědé tukové tkáni. FGF21 má v těchto tkáních přesně opačný účinek (Domouzoglou *et al.* 2014).

3.2. Interleukin-6 (IL-6)

Interleukin-6 (IL-6) patří mezi cytokiny s prozánětlivou funkcí. Je důležitý pro tělesnou regulaci teploty a během infekčních stavů pomáhá navozovat horečku. IL-6 se také podílí na udržování stálé teploty tělního jádra (Villarroya *et al.* 2017; Kristóf *et al.* 2019). Tento interleukin je vylučován mimo jiné v buňkách makrofágů, monocytů, Sertoliho i Leydigových buňkách, tukových buňkách (Northemann *et al.* 1989; Boockfor *et al.* 1994; Jorge *et al.* 2017) a buňkách kontrahujícího svalu (Harder-Lauridsen *et al.* 2014). Tukové buňky produkují nezanedbatelnou část veškerého IL-6 v těle, sekretují jej všechny adipocyty, tedy buňky WAT, BAT, ale v největším množství buňky béžové tukové tkáně (Jorge *et al.* 2017; Kristóf *et al.* 2019).

Dlouhodobá nadprodukce IL-6 může vést k odolnosti vůči inzulínu, k ateroskleróze, ale také k již zmíněné iniciaci horečky a k výlevu katecholaminů (Harder-Lauridsen *et al.* 2014; Jorge *et al.* 2017). Zvýšená produkce IL-6 byla zaznamenána jako odpověď na sepsi, a to hlavně u pacientů podléhajících septickému šoku. IL-6 byl také zvýšen v souvislosti s vyšší srdeční frekvencí nebo plazmatickou hladinou laktátu (Hack *et al.* 1989). K vyšší tvorbě IL-6 v BAT dochází u jedinců s nižším obsahem glukózy v plazmě, naproti tomu v WAT se IL6 vylučuje více při vysoké koncentraci glukózy v plazmě (Jorge *et al.* 2017). IL-6 může silnou měrou přispívat k hnědnutí bílé tukové tkáně (Kristóf *et al.* 2019).

Myši postrádající gen pro IL-6 vykazují při vystavování chladné teplotě (4 °C) nižší teplotu tělního jádra, spotřebovávají menší množství kyslíku a produkují méně UCP1 v WAT (Egecioglu *et al.* 2018), ten za normálních okolností napomáhá procesu hnědnutí bílé tukové tkáně (Rossato *et al.* 2014). Inhibice receptorů IL-6 snižuje funkci UCP1 i v BAT (Kristóf *et al.* 2019).

Cancer cachexia je závažný metabolický syndrom, který se projevuje nechtěnou ztrátou tukové a svalové tkáně, a provází velkou většinu pacientů trpících rakovinou. Dochází zde k lipolýze

(v raných i pozdních fázích syndromu) a k hnědnutí bílé tukové tkáně (v pozdních fázích syndromu). Některé z prozánětlivých cytokinů tento děj podporují, mezi nimi i faktor nádorové nekrózy α a IL-6 (Han *et al.* 2018). Tyto cytokiny se obvykle podílejí na velmi důležitém termoregulačním obranném mechanismu, tedy na zvyšování tělní teploty během infekce (Egecioglu *et al.* 2018). Jak se zdá, u pacientů trpících cancer cachexia bohužel napomáhají právě lipolýze, a tedy tělesnému hubnutí a přeměně přítomných bílých tukových buněk na buňky běžové (Han *et al.* 2018). Což je často velmi žádaný proces, ale v těchto případech je opak pravdou.

Davies *et al.* prohlíželi 270 nemocničních pacientů se zjevně zdravou štítnou žlázou, kteří ale přesto vykazovali v provedených testech nepravidelnosti a změny hladiny hormonů štítné žlázy v krvi. Pozorovali u nich silnou negativní korelaci mezi koncentrací hormonů štítné žlázy a cytokinu IL-6 v krvi. Snížené množství tyroidních hormonů v krvi těchto pacientů tedy přirozeně znamenalo vysokou hladinu IL-6 v krevním oběhu a pacienti s nejvážnějším úbytkem hormonů štítné žlázy měli naměřeno i největší množství IL-6. Z tohoto důvodu by se nabízelo pacientům s nadměrnou funkcí štítné žlázy a tedy nadměrnou tvorbou jejích hormonů podávat IL-6 (Davies *et al.* 1996).

3.3. Inzulínu podobný růstový faktor I (IGF-I)

Inzulínu podobný růstový faktor I (IGF-I) je endokrinním mitogenním faktorem, který způsobuje růst buněk, jejich proliferaci a inhibuje buněčnou apoptózu (Weber *et al.* 1999). Vysoké dávky IGF se nacházejí v mléku, a to jak v kravském tak v lidském (Clatici *et al.* 2018). IGF-I navíc řídí vývoj orgánů v prenatálním období (Lund *et al.* 1986) a napomáhá růstu buněk hnědé tukové tkáně (Yamashita *et al.* 1994). IGF-I může zvyšovat množství prekursorů hnědých tukových buněk, ze kterých se později stanou buňky zralé (Villarroya *et al.* 2013). Během pobytu v chladu se u krys spolu se zvýšeným množstvím samotné BAT zvyšuje i tvorba IGF-I v ní (Yamashita *et al.* 1994).

Japonský výzkumný tým studoval pacienty s autoimunitními onemocněními štítné žlázy. Vysoké sérové hladiny IGF-I byly zaznamenány u hypertyroidních jedinců, tedy u pacientů s nadměrnou funkcí štítné žlázy, a naopak jeho nízké koncentrace u lidí trpících nedostatkem tvorby hormonů štítné žlázy. Díky tomuto zjištění je zjevné, že tyroidní hormony mají nepochybně svou roli i v buněčném růstu (Inukai *et al.* 1999).

3.4. Kostní morfogenetický protein (BMP)

BMP jsou proteiny s autokrinní a parakrinní funkcí, které jsou součástí tzv. superrodiny transformujících růstových faktorů beta (Townsend *et al.* 2012; Grefhorst *et al.* 2015). Některé proteiny z BMP rodiny, jako například BMP4, napomáhají vzniku bílých tukových buněk z pluripotentních kmenových buněk (Bowers a Lane 2007). Jiné naopak aktivují hnědou tukovou tkáň (Townsend *et al.* 2012), těmi jsou například BMP7 a BMP8b (Townsend *et al.* 2012; Grefhorst *et al.*

2015). BMP také prokazuje svou důležitou roli během embryogeneze (Townsend *et al.* 2012), při níž napomáhá vzniku a rozrůžňování samotného embrya. Některé proteiny z rodiny BMP mohou podporovat diferenciaci kostních buněk nebo upravovat množství bílých a hnědých adipocytů (Tseng *et al.* 2008; Townsend *et al.* 2012).

BMP4 vyvolává adipogenezi v WAT, to znamená, že dokáže kmenové buňky posunout směrem k vývoji bílých tukových buněk a zároveň potlačuje tvorbu UCP1 v prekurzorech hnědých tukových buněk (Bowers a Lane 2007; Xue *et al.* 2014). Před několika lety bylo ale kupodivu dokázáno, že i BMP4 může za jistých podmínek napomáhat vzniku BAT i béžové tukové tkáně a také podněcovat tvorbu a fungování mitochondrií (Xue *et al.* 2014).

BMP7 podporuje vznik hnědých tukových buněk z jejich prekurzorů, funkci BAT a tvorbu UCP1. Dovede zvyšovat energetický výdej, potlačovat chuť k jídlu a snižovat tělesnou hmotnost. Ukazuje se tedy být dobrou eventualitou v boji proti obezitě (Tseng *et al.* 2008; Townsend *et al.* 2012). Experimentálně bylo dokázáno, že hmotnost obézních myší ošetřených BMP7 se sníží ze 75 % v důsledku menší chuti k jídlu a jen z 25 % kvůli zvýšenému energetickému výdeji. U těchto myší bylo mimo jiné také zaznamenáno snížení obsahu leptinu v krevním séru a zvýšení citlivosti k inzulinu. Myši s chybějícím leptinem a tedy uměle vyvolanou obezitou, kterým byl podán BMP7 vykazovaly snížení váhy až o 15 %, množství inzulinu v plazmě o 73,5 % a sníženou chuť k jídlu. Z toho je možné vyvodit, že BMP7 zde není závislý na funkci leptinu (Townsend *et al.* 2012).

BMP7 je mimo jiné produkován i v hypothalamu a v choroidním plexu. Pokud je vpraven přímo do mozku dokáže u myší bez leptinu silně snížit příjem potravy (Townsend *et al.* 2012). Myši, které úplně postrádají BMP7, umírají krátce po narození, pravděpodobně v důsledku nevyvinutí ledvin. Využití BMP7 se jeví jako dobrá možnost v léčbě kardiovaskulárních, metabolických i neurodegenerativních chorob, obezity i poruchy příjmu potravy. BMP7 má totiž, stejně jako leptin, silný anorektický účinek (Chou *et al.* 2006; Tseng *et al.* 2008; Townsend *et al.* 2012). U myších mláďat s inaktivovaným genem pro BMP7 byl pozorován mezilopatkový úbytek hnědé tukové tkáně a to dokonce o 50 až 70 %. U myších embryí, která úplně postrádala BMP7, téměř chyběl UCP1 v mitochondriích hnědé tukové tkáně. Myši bez BMP7 se celkově vyznačují nižším množstvím BAT v těle (Tseng *et al.* 2008).

BMP8b je signální molekulou, která přímo reguluje termogenezi a napomáhá rozkládání tuků. Na rozdíl od BMP8a se produkuje hlavně v hnědé tukové tkáni a v mozku. BMP8b zesiluje odpověď na adrenergní stimulaci a v odpovědi na noradrenalin dokáže zvyšovat objem BAT. Aplikace BMP8b přímo do mozkové komory vyvolává snížení hmotnosti při stejném kalorickém příjmu, zvýšení teploty tělního jádra a energetického výdeje, snížení množství volných mastných kyselin, triglyceridů a inzulinu obsaženého v krevním séru beze změny množství glukózy (Whittle *et al.* 2012). U myších samic bylo v BAT naměřeno mnohonásobně větší množství BMP8b než u samců, proto se pozornost začala zaměřovat i na působení estrogenů, které se tvoří hlavně ve vaječnících, na funkci BAT. Odstranění vaječníků samic mělo evidentně efekt na produkci BMP8b výrazný, naproti tomu

odstranění varlat samců žádný (Grefhorst *et al.* 2015). Podle všeho ale delece BMP8b nezmění nijak zvlášť morfologii hnědé tukové tkáně, spíše její termogenní aktivitu. Mladé myši, které postrádají BMP8b mají nižší metabolický výdej, větší náchylnost k tloustnutí a nižší teplotu tělního jádra (Whittle *et al.* 2012).

Pracovníci japonského výzkumného týmu pozorovali prasečí tyreocyty, tedy buňky štítné žlázy, a prokázali, že i ve štítné žláze se nachází systém BMP. Proteiny BMP-2, -4, -6 i -7 potlačovaly syntézu receptorů tyreotropinu nacházejících se na buňkách, které tvoří štítnou žlázu. Dokázali také, že BMP mohou inhibovat mitózu tyreocytů a regulovat tím jejich formaci. Hormon tyreotropin zase selektivně potlačoval BMP signalizaci (Suzuki *et al.* 2005).

3.5. Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A)

Vaskulární endoteliální růstový faktor-A (VEGF-A) je angiogenní protein, který reguluje formaci krevních cév, vaskulární permeabilitu a buněčnou proliferaci. Tento heparin vázající polypeptid se vyskytuje v různých izoformách a může být tedy produkován v různých typech buněk a tkání. Například v hladkých svalech, děložní sliznici, prsní tkáni nebo v tukové tkáni (Asano *et al.* 1997; Hovey *et al.* 2001). Množství faktoru VEGF-A v prekurzorech hnědých tukových buněk je mnohonásobně vyšší než v prekurzorech buněk bílých (Mahdavian *et al.* 2016).

Chladem indukovaná aktivace BAT je spuštěna výlevem noradrenalinu ze sympatických nervů v BAT, zároveň zde právě dochází i ke zvyšování množství faktoru VEGF-A a mimo jiné i k proliferaci okolních cévních buněk (Asano *et al.* 1997). Vystavování chladovým podmínkám se tedy v BAT projevuje expresí VEGF-A, zvýšenou permeabilitou cév a následně i tvorbou cév nových, dále pak hyperplázií, tedy zmnožením buněk, nárůstem počtu mitochondrií a s tím souvisejícím zvyšováním množství UCP1 (Asano *et al.* 1999; Mahdavian *et al.* 2016). To znamená, že VEGF-A v BAT má zároveň pozitivní vliv na oxidativní kapacitu mitochondrií (Mahdavian *et al.* 2016). Vysoké množství VEGF-A se vyskytuje také v srdci, v ledvinách a v plicích. Po vystavení nízkým teplotám se ale jeho hodnoty ve zmíněných orgánech nijak zvlášť neměnily (Asano *et al.* 1997).

Množství faktoru VEGF-A v BAT může být zvyšováno chladem nebo adrenergní stimulací (Asano *et al.* 1997). Pokusy prováděné na myším modelu ukazují, že odstranění VEGF-A v hnědých tukových buňkách vede k poklesu vaskularizace tkáně, úbytku mitochondrií i UCP1 a ke snižování hmotnosti BAT, ale ne ke snižování celkové hmotnosti těla (Mahdavian *et al.* 2016).

V jiné studii byl měřen nárůst VEGF-A a VEGF-B u krys vystavovaných teplotě 4 °C po dobu 10 dní. Faktor VEGF-B z rodiny VEGF se vyskytuje hlavně v BAT, v srdci a ve slezině. Nejvyšší nárůst VEGF-A byl pozorován po 4 hodinách. S přibývajícím časem docházelo ale k jeho drastickému snižování a to dokonce pod původní hodnotu, jak ukázalo měření po 1. dni. V dalších dnech se množství VEGF-A vrátilo do rozmezí původních hodnot. Hladina VEGF-B se naopak tomu zprvu

spíše snižovala, k menšímu nárůstu došlo až po několika dnech (Asano *et al.* 1999). Z tohoto důvodu se VEGF-B při chladové aktivaci BAT zdá jako méně užitečný peptid.

Formace krevních cév je důležitá samozřejmě i pro správné krevní zásobování buněk štítné žlázy. Wang *et al.* zkoumali štítnou žlázu odebranou mladým krysím samcům s uměle vyvolanou strumou a zdravým kontrolním jedincům. Zjistili, že ve správně fungující štítné žláze se VEGF-A vyskytuje hlavně ve vaskulárním endotelu. Při vzniku strumy, která se vyznačuje zvýšenou proliferací endoteliálních i epiteliálních buněk a zvýšeným krevním tokem, ho ale nacházeli ve většině tyroidních buněk (Wang *et al.* 1998).

3.6. Nervový růstový faktor (NGF)

Nervový růstový faktor (NGF) patří do rodiny neurotrofinů se schopností ovlivňovat neuronální aktivitu sympatických a senzorických nervů. Sympatické nervy inervují buňky hnědé tukové tkáně i krevní cévy v ní, v nervech tak dochází k sekreci noradrenalinu (Nedergaard *et al.* 2010; Xing *et al.* 2014). Produkce NGF negativně koreluje s přítomností noradrenalinu a ovlivňuje nejenom funkci hnědých tukových buněk ale i krevních cév v BAT (Nisoli *et al.* 1996). Sympatické neurony vyžadují nervový růstový faktor jak ke svému vývoji, tak k vlastnímu zachování (Xing *et al.* 2014). Na místě je také poznamenat, že NGF u novorozenech krysích mláďat napomáhá prodlužování nervových výběžků spíše než jejich rozvětňování. Zatímco u dospělých jedinců je tomu naopak (Yasuda *et al.* 1990).

Nedostatečná srdeční funkce zapříčiňuje snížení distribuce okysličené krve po těle a je zároveň doprovázena omezením tvorby NGF v neuronech a snížením hladiny NGF v plazmě (Xing *et al.* 2014). Vystavování chladu zase snižuje tvorbu NGF v BAT. U obézních jedinců byla naopak zaznamenána v BAT nižší sympatická nervová aktivita a tedy vyšší produkce NGF (Nisoli *et al.* 1996). Pokles hladiny NGF způsobený poškozením axonu vede ke snížení funkce sympatických neuronů a k formování léze, která může pozitivně ovlivňovat regeneraci periferních i některých centrálních nervů (Shoemaker *et al.* 2006). V důsledku zvýšení produkce noradrenalinu klesá v BAT produkce NGF a zároveň stoupá exprese UCP1 (Nisoli *et al.* 1996). A například antisérum proti NGF zase způsobuje růst nervových výběžků do délky (Shoemaker *et al.* 2006).

Tyroidní hormony mohou mít také vliv na NGF. Black *et al.* zkoumali působení tyroxinu v podčelistních slinných žlázách novorozenech myši a zaznamenali zde mnohonásobné zvýšení hladiny tohoto faktoru (Black *et al.* 1992).

4. Osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza

Spojení mezi hypothalamem, hypofýzou a štítnou žlázou (HPT osa) je nepostradatelnou zpětnovazebnou a regulační osou lidského těla. Hormony, které se tvoří ve štítné žláze, jsou totiž nezbytné pro růst a vývoj organismu a to hlavně během prvního trimestru prenatálního vývoje (Ryšavá a Kříž 2016; Nerhus *et al.* 2018). Dále jsou tyroidní hormony velmi důležité například pro metabolickou a tepelnou tělesnou produkci (Roelfsema *et al.* 2017).

Fungování štítné žlázy a tvorba jejích hormonů jsou závislé na přísunu jódu (Roelfsema *et al.* 2017). Jód je nutno do těla dodávat prostřednictvím potravy. Množství jódu v různých potravních zdrojích a dokonce i v různých světových lokalitách se výrazně liší. Nejvyšší můžeme obecně nalézt v mořské vodě a tedy i mořských rybách a plodech (Nerhus *et al.* 2018; Singh *et al.* 2019), jak si ještě v této kapitole zmíníme. Největší množství jódu potřebují obecně kvůli správnému vývoji plodu přijímat těhotné ženy (Ryšavá a Kříž 2016; Singh *et al.* 2019). Udržování stálé hladiny hormonů štítné žlázy je pro správné fungování a růst těla velmi důležité. Pokud je jejich produkce příliš nízká, znamená to hypotyreózu, naopak nadměrně vysoká produkce hypertyreózu. V dnešní době se hypotyreóze, tedy nedostatečné činnosti štítné žlázy, a problémům, které způsobuje, předchází například zaváděním jódování kuchyňské soli. To se s odstupem času ukazuje jako velmi účinné, jak si ještě zmíníme (Singh *et al.* 2019).

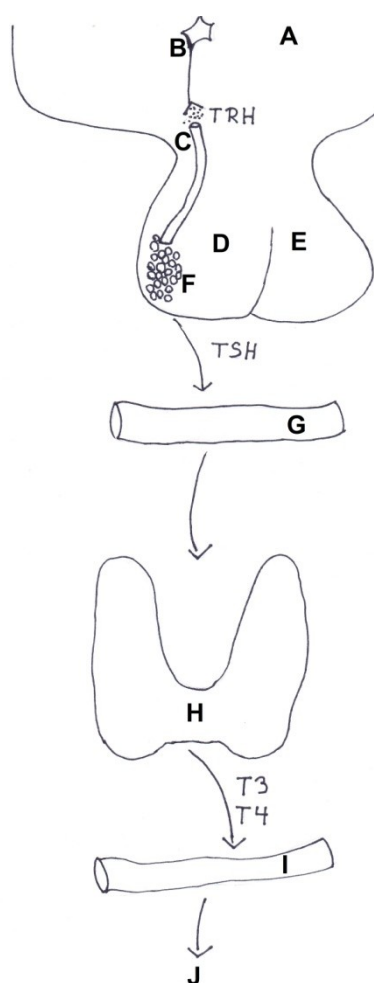
U pacientů trpících úzkostnou poruchou (anxiety disorder), která je obvykle doprovázena například nervozitou, zrychleným bušením srdce a nadměrným pocením, nebo také u pacientů prodávajících panické záchvaty nebo trpících depresemi bývají podle některých zdrojů poměrně často diagnostikované zároveň i poruchy funkce štítné žlázy. Není ale zatím zcela jisté, jestli se zde jedná doopravdy o nějaké přímé spojení. Pacienti se zjištěnými mentálními poruchami bývají totiž také obvykle pravidelně v kontaktu s lékaři, takže se u nich další zdravotní problémy naleznou snáze (Fischer a Ehler 2018).

4.1. Hypothalamus a TRH

Hypothalamus je tvořen z velkého množství jader, která jsou vzájemně provázána mezi sebou i s okolním nervovým systémem. Hypothalamus ovlivňuje mnoho důležitých funkcí těla, mezi nimi například vazokonstrikci a vazodilataci, teplotní regulaci, třesení, pocení, srdeční tep, chuť k jídlu, dýchání nebo cyklus spánku a bdění. Dále také samozřejmě ovlivňuje tvorbu mnoha tělních hormonů, a to hlavně hormonů hypofýzy (Sayers *et al.* 1958).

Tyreotropin uvolňující hormon (TRH) je tripeptid produkováný v neuronech paraventriculárního jádra hypothalamu a je dále sekretován portálním oběhem do adenohypofýzy, tedy přední části hypofýzy. Působí zde na takzvané tyreotropní buňky adenohypofýzy a vyvolává

uvolňování tyreotropinu neboli tyroid stimulujícího hormonu (TSH), který působí následně na buňky štítné žlázy (Obr. 1) (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014; Roelfsema *et al.* 2017)



Obr. 1 Osa hypothalamus-hypofýza-štítná žláza. (A) hypothalamus, (B) neuron paraventriculárního jádra hypothalamu, (C) portální oběh, (D) adenohypofýza, (E) neurohypofýza, (F) tyreotropní buňky adenohypofýzy, (G) krevní oběh, (H) štítná žláza, (I) krevní oběh, (J) cílové tkáně, (TRH) tyreotropin uvolňující hormon, (TSH) tyreotropin, (T3) trijodtyronin, (T4) tyroxin. TRH je produkován v neuronech paraventriculárního jádra hypothalamu, pomocí portálního oběhu je sekretován do tyreotropních buněk adenohypofýzy, kde vyvolává uvolňování TSH, TSH doputuje pomocí krevního oběhu do štítné žlázy, zde stimuluje uvolňování T3 a T4, ty jsou pomocí krevního oběhu rozváděny do cílových tkání. (vlastní nákres)

4.2. Hypofýza a TSH

Obecně rozlišujeme dva laloky hypofýzy: zadní neurohypofýzu a přední adenohypofýzu. Hypothalamus reguluje vylučování mnoha hormonů v obou zmíněných částech (Sayers *et al.* 1958). V adenohypofýze se mimo jiné vylučuje důležitý tyreotropní hormon (TSH) skládající se z α a β podjednotky. TSH má, jak jsme si již zmínili, regulační vliv na sekreci tyroidních hormonů ve folikulárních buňkách štítné žlázy. Proti TSH působí například somatostatin nebo dopamin. Jak je známo, oba tyto hormony jsou produkovány v hypothalamu. Z toho můžeme odvozovat, že samotný hypothalamus má na výlev TSH nejen zmíněný stimulační, ale také silně inhibiční účinek (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014; Roelfsema *et al.* 2017).

Za povšimnutí stojí, že koncentrace TSH v séru se mění v závislosti na denní době. Takže i při studiu HPT osy můžeme pozorovat tzv. cirkadiánní biologický rytmus (Weibel *et al.* 1995). Nejvyšší koncentraci TSH v plazmě naměřili Parker *et al.* u skupiny mladých mužů během pozdních večerních

hodin (tedy v době těsně před jejich obvyklým spánkem), naproti tomu v noci (během spánku) se hladina rapidně snižovala (Parker *et al.* 1976). Právě také z toho důvodu, že spánek v noci zjevně snižuje tvorbu TSH, se stali předmětem zájmu pracovníci nočních směn. Pozorování osmi pracovníků noční směny ukázalo, že jejich cyklus tvorby TSH pravděpodobně není narušen, jen úměrně posunut. Nejvíce TSH v plazmě bylo totiž zaznamenáno opět v době, kdy tito zaměstnanci obvykle chodili spát (Weibel *et al.* 1995). To tedy znamená, že změna spánkového režimu způsobuje pravděpodobně jen přesun nejvyššího a nejnižšího vylučování TSH do jiné denní doby.

4.3. Význam jódu pro funkci štítné žlázy

Funkce štítné žlázy je mimo jiné bezpodmínečně závislá na dostatku nebo nedostatku jódu, který je nezbytnou součástí hormonů štítné žlázy a jeho příjem je závislý na kvalitě stravy. Jód se nachází hlavně v mořské vodě, a proto je detekován nejvíce v některých mořských rybách a řasách. Množství jódu se podle všeho významně liší mezi různými druhy, ale kupodivu i v rámci jednoho rybího druhu a v závislosti na zpracování. Konzervace významně snižuje obsah jódu. Dalším přírodním zdrojem jódu je mléko. Vysoký obsah byl zaznamenán nejen v kravském mléce, ale hlavně v kozím, dále samozřejmě v mléčných produktech, z nichž za zmínku stojí hlavně syrovátka. Zajímavostí je, že obsah jódu v mléce se pravděpodobně liší podle ročního období, vyšší se zdá být v zimních měsících, naproti tomu nižší v měsících letních a podzimních. Zvýšené množství jódu se nachází také ve vaječném žloutku, vaječný bílek je oproti tomu na jód velmi chudý (Nerhus *et al.* 2018).

Výše zmíněné potraviny jsou povětšinou živočišného původu a nepatří tedy do veganského jídelníčku. Právě proto si přirozeně můžeme pokládat otázku, zda lidé konzumující veganskou stravu trpí nedostatkem jódu (Krajcovicová-Kudláčková *et al.* 2003). Nejlepším zdrojem jódu pro vegany jsou tedy zřejmě mořské řasy.

K velmi úspěšným praktikám patří jódotování soli a vody, které má pozitivní dopad na dospělou populaci, děti i těhotné ženy. Nicméně vážným problémem se ukazuje fakt, že přestože některé země vykazují uspokojující hodnoty, velká část jejich obyvatel nedostatkem jódu trpí, neboť se často berou v potaz jen hodnoty průměrné (Verheesen a Schweitzer 2008; Ryšavá a Kříž 2016; Singh *et al.* 2019).

V některých částech světa je naopak jód v potravě, kterou obyvatelé konzumují, přirozeně velmi vysoké množství. U dětských pacientů pak může pravděpodobně právě z tohoto důvodu docházet k nepříjemnému zvětšování štítné žlázy (Zimmermann *et al.* 2005).

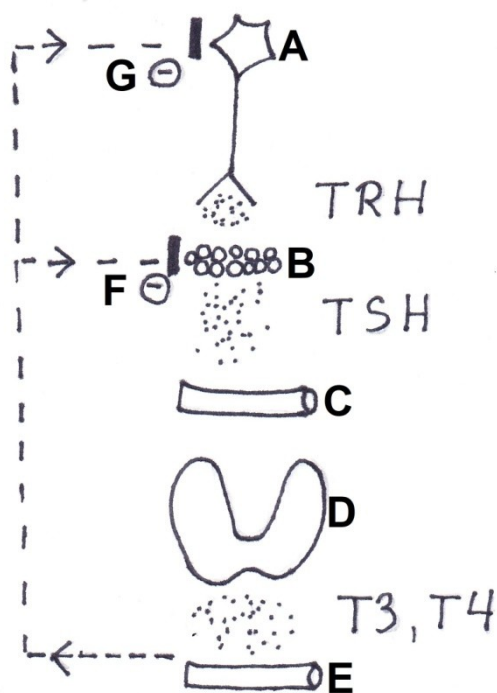
Podle záznamů z několika českých nemocnic byl, i přes to, že jódotování soli je v České republice zavedeno, v letech 2014 až 2015 ze vzorku 218 těhotných žen detekován v prvním trimestru dostatek jódu v moči pouze u 46 %. A právě v prvním trimestru těhotenství je nezbytně důležitá dostatečná produkce hormonů štítné žlázy pro správný vývoj těla i mozku plodu a pro fungování jeho metabolismu. Z několika měření, v obdobích mezi lety 2001 a 2015, vyplývá, že vždy více než polovina dětí ve věku od tří do dvanácti let se vyznačovala dostatečným množstvím jódu v moči,

avšak například v letech 2012 až 2013 bylo zaznamenáno množství jódu v moči nad normou u 38 % jedenácti a dvanáctiletých dětí. Čeští senioři ve věku šedesáti až sedmdesáti pěti let měli v 90 % případů vyhovující hladinu jódu (Ryšavá a Kříž 2016).

Funkce štítné žlázy je regulována vedle TSH ještě dalšími faktory, například růstovým faktorem IGF-I nebo interleukinem IL-6. TSH působí přímo na tvorbu hormonů štítné žlázy, tedy tyroxinu (T4) a trijodtyroninu (T3). T3 je aktivnější formou obou tyroidních hormonů odlišujících se od sebe atomem jódu. Činností dejodázy se tedy stabilnější T4 může přeměňovat na aktivní T3 (Frumess a Larsen 1975; Roelfsema *et al.* 2017), tento proces se nazývá také monodejodinace (Oppenheimer *et al.* 1972).

Známe tři typy dejodáz, z nichž dvě katalyzují přeměnu T4 na T3 v cílových orgánech. 5'-dejodáza I. typu, zvanou také selenoprotein, nacházíme například v játrech a ledvinách. Je o ní známo, že obsahuje UGA kodon pro selenocystein (Berry *et al.* 1991). 5'-dejodáza II. typu je také selenoproteinem a je exprimována například v srdci, v kosterním svalstvu, v placentě, v mozku (Croteau *et al.* 1996) a v hnědé tukové tkáni (Leonard *et al.* 1983). Tím si můžeme vysvětlit, proč nedostatek selenu vyvolává potlačení přeměny T4 na T3 (Beckett *et al.* 1989). 5'-dejodáza III. typu se od předchozích dvou liší svou funkcí, napomáhá totiž přeměně T4 a T3 na neaktivní diiodtyronin. Nacházíme ji hlavně v placentě, kde přispívá k udržování správné hladiny tyroidních hormonů plodu (Salvatore *et al.* 1995).

Hladiny T3 a T4 mohou pomoci negativní zpětné vazby ovlivňovat tyreotropní buňky hypofýzy a tím snižovat produkci TSH, který stimuluje jejich tvorbu. Nebo mohou také negativně regulovat vznik TRH v hypotalamu a tím snižovat výlev TSH v hypofýze (Obr. 2) (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014; Roelfsema *et al.* 2017).



Obr. 2 Negativní zpětná vazba HPT osy. (A) neuron paraventriculárního jádra hypotalamu, (B) tyreotropní buňky adenohypofýzy, (C) krevní oběh, (D) štítná žláza, (E) krevní oběh, (F) negativní zpětné působení hormonů štítné žlázy na adenohypofýzu, (G) negativní zpětné působení hormonů štítné žlázy na hypotalamus, (TRH) tyreotropin uvolňující hormon, (TSH) tyreotropin, (T3) trijodtyronin, (T4) tyroxin T3 a T4 mohou pomoci negativní zpětné vazby ovlivňovat vznik TSH v adenohypofýze nebo vznik TRH v hypotalamu.(vlastní nákres)

Látkou, o které je známo, že může zamezovat nebo alespoň významně snižovat přeměnu T4 na T3 v periferních tkáních, je například propylthiouracil. Jeho činností se tedy výrazně zvyšuje poměr T4:T3 (Oppenheimer *et al.* 1972; Larsen a Frumess 1977). Stejně tak propylthiouracil podle všeho zamezuje zpětnému negativnímu působení hormonů štítné žlázy na TSH. U krys s vysokým poměrem T4:T3 byl totiž naměřen i vysoký obsah TSH. A to pravděpodobně s přímou korelací k nízkému obsahu T3. Frumess a Larsen také zjistili, že propylthiouracil téměř postrádá své inhibiční účinky, pokud není zkoumaným krysám s odstraněnou štítnou žlázou podán spolu s T4 (Frumess a Larsen 1975). V jiném výzkumu byly použity krysy s chirurgicky odstraněnou štítnou žlázou a tedy vysokou sérovou koncentrací TSH. Markantní snížení sérové koncentrace TSH bylo zaznamenáno po podávání jen samotného T4. T4 spolu s propylthiouracilem a hlavně samotné T3 navodily viditelně menší snížení (Larsen a Frumess 1977).

4.3.1. Úloha tyroidních hormonů ve formování BAT

Fakultativní termogeneze, tedy termogeneze, ke které dochází, pokud se jedinec dostane z termoneutrálního prostředí do prostředí chladného zahrnuje svalové třesení i netřesovou termogenezi v hnědé tukové tkáni. Jak je známo, tyroidní hormony se významně podílí na regulaci energetického metabolismu, a to hlavně na fakultativní termogenezi (Bianco a Silva 1987; Silva 1995; Weiner *et al.* 2016).

Bianco a Silva ve svém výzkumu používali krysy s operativně odstraněnou štítnou žlázou. Tyto krysy měly v podmínkách 25 °C třikrát nižší množství UCP1 v BAT oproti kontrolním jedincům se správně fungující štítnou žlázou. A při vystavení chladu 4 °C vykazovaly sice zvýšenou, ale zároveň stále pětkrát nižší aktivitu v UCP1, než zmiňovaná kontrolní zvířata držaná ve stejných teplotních podmínkách (Bianco a Silva 1987). Jak je známo, hlodavci jsou na funkci hnědé tukové tkáně zcela závislí. Takže zmínění jedinci s porušenou funkcí HPT osy, a tedy špatně funkční hnědou tukovou tkání a špatně fungující netřesovou termogenezí, podléhají obvykle hypotermii (Bianco a Silva 1987; Weiner *et al.* 2016). Na to poukazuje i to, že kontrolní krysy měly po dvou dnech umístění v 4 °C podmínkách zachovanou teplotu tělního jádra, naproti tomu zvířata s nedostatkem tyroidních hormonů vykazovala silnou hypotermii. Dále také upozorovali, že podkožní podávání hormonu T3 dvakrát denně po dobu pěti dnů pomohlo bojovat proti hypotyreóze, ne však proti hypotermii a nedostatku UCP v BAT, a to ani ve 25 °C ani ve 4 °C. Tomu naopak pomohlo podkožní podávání T4 dvakrát denně, a to po dobu jen dvou dní. T4 samotné ale zároveň nemělo vliv na léčbu hypotyreózy (Bianco a Silva 1987).

V BAT se nachází také tyroxin 5'-dejodáza II. typu která zvyšuje poměrné zastoupení T3 v BAT. Umožňuje tak zvyšování množství T3 bez velké změny celkové koncentrace tyroidních hormonů (Leonard *et al.* 1983; Bianco a Silva 1987; Silva 1995). Leonard *et al.* zkoumali krysy samce s odoperovanou štítnou žlázou a porovnávali je se zdravými kontrolami. Odebráním mezilopatkové

hnědé tukové tkáně potvrdili, že 5'-dejdóza II. typu napomáhá přeměně T4 na T3, a že se tedy BAT zásadně podílí na tzv. extratyroidní, neboli mimotyroidní produkci T3 (Leonard *et al.* 1983). Hnědá tuková tkáň se tak v chladných podmínkách stává důležitým lokálním zdrojem hormonu T3 (Weiner *et al.* 2016).

Jak již bylo řečeno, UCP1 protein situovaný na vnitřní mitochondriální membráně hnědých tukových buněk může být aktivován vystavením chladným vnějším podmínkám nebo pomocí adrenergní stimulace, tedy díky noradrenalinu vylévajícímu se ze sympatických nervových zakončení (Hernández a Obregón 2000; Weiner *et al.* 2016). Hernández a Obregón ve svých pokusech potvrdili, že tyroidní hormony, a to zejména T3, jsou pro adrenergní stimulaci hnědé tukové tkáně a expresi UCP1 nezbytné a v jejich nepřítomnosti k ní prakticky nedochází. Zaznamenali například třicetinasobně zvýšenou adrenergní odpověď a dokonce stonásobný nárůst UCP1 po přidání T3 (Hernández a Obregón 2000).

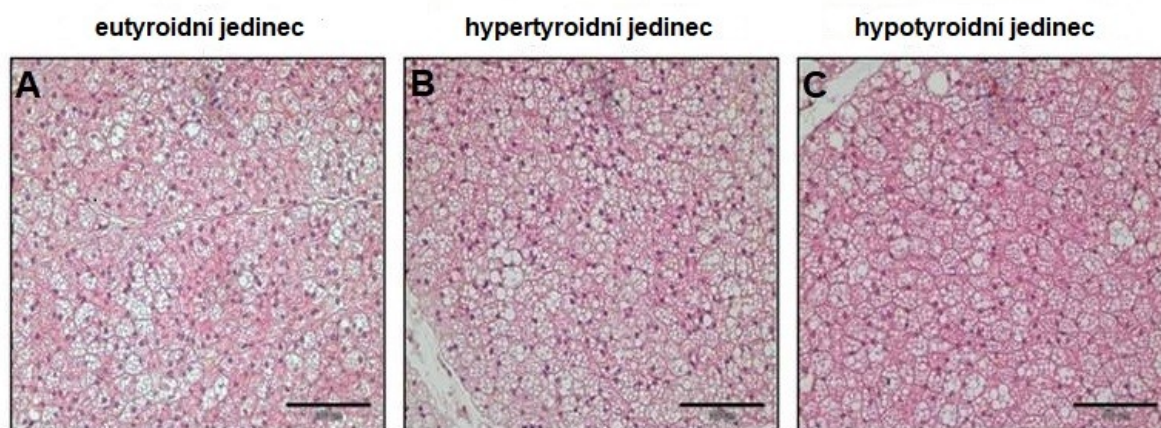
Pozorovali také výlev UCP1 během formace krysích tukových buněk z jejich prekurzorů. Noradrenalin zvyšoval výrazně tvorbu UCP1 během fáze diferenciacce buněk, ne však již během jejich proliferace. Pokud k médiu buněk kultivovaných v hypotyroidních podmínkách přidali T3 spolu s noradrenalinem, docházelo k výraznému zesílení adrenergní odpovědi. A to dokonce pětkrát až třicetkrát, v závislosti na tom po jak dlouhou dobu a v jaké koncentraci bylo T3 použito. Zjistili také, že když buňky předem na dvacet hodin vystaví hormonu T3 (používali koncentrace 2 nM a 20 nM) a teprve poté je nechají čtyři hodiny působit s noradrenalinem, jejich citlivost k tomuto noradrenalinu se mnohonásobně zvýší. Dále také určili, že koncentrace T3 pod 0,2 nM je již příliš nízká a nezvyšuje tak expresi UCP1. Naopak stále navyšování dávky T3 zvyšuje expresi UCP1 mnohonásobně. Plató bylo zaznamenáno při koncentraci T3 20 nM (Hernández a Obregón 2000).

Weiner *et al.* upozorovali na hypotyroidních myších samičkách chovaných ve 22 °C viditelný úbytek tělesné hmotnosti, ale zároveň paradoxně tukový nárůst oproti myším se správně funkční štítnou žlázou. Jejich adipocyty totiž obsahovaly větší množství lipidů. Stejně jako jiné výzkumné skupiny zaznamenala i ta Weinerova u myši s nedostatečnou funkcí štítné žlázy sníženou teplotu tělního jádra v závislosti na nefunkčnosti BAT a dále pak i nižší příjem potravy (Polk *et al.* 1987; Weiner *et al.* 2016). Hypertyroidní myši se naopak vyznačovaly zvětšením BAT, zesílenou metabolickou aktivitou a zvýšenou oxidací mastných kyselin v BAT. U hypotyroidních myši zase dochází v porovnání s eutyroidními a hlavně hypertyroidními jedinci k výraznému zvýšení genové exprese adrenergního receptoru β_3 v BAT, nacházíme zde tedy v krevní plazmě vysoké množství noradrenalinu. Hypotyroidní jedinci měli také v BAT ze všech viditelně nejvyšší aktivitu 5'-dejdózy II. typu, která, jak jsme si již zmínili, katalyzuje přeměnu T4 na T3 (Weiner *et al.* 2016).

Polk *et al.* zkoumali šest jehňat, kterým byla před narozením operačně odebrána štítná žláza, a porovnávali je s pěti kontrolními jedinci, kterým byla ve stejné době provedena tzv. falešná operace. Pět jedinců bez štítné žlázy prokazovalo po narození nedetekovatelné množství T3 i T4 v séru. Poslední se od nich naměřenými hodnotami sice lišil, ale měl stále menší sérové množství T3 a T4 než

kontrolní zvířata. Jedinci bez štítné žlázy se také vyznačovali v průměru o 2 °C nižší rektální teplotou ($35,9(\pm 1,3)^{\circ}\text{C}$). Zpozorovali také snížení koncentrace volných mastných kyselin v krvi novorozených jehňat bez štítné žlázy. Dále *in vitro* zjišťovali, jak působí noradrenalin na respiraci v BAT jedinců s odebranou štítnou žlázou a kontrol. Jedinci, kteří podstoupili tyreektomii, se oproti zdravým zvířatům vyznačovali sníženou spotřebou kyslíku v BAT. Z toho bylo možné vyvozovat, že u nich dochází ke snížené stimulaci noradrenalinem (Polk *et al.* 1987).

Hnědá tuková tkáň se v závislosti na správné funkci štítné žlázy odlišuje nejen funkčně, ale i morfologicky (Obr. 3). BAT myši se správně funkční štítnou žlázou obsahuje oblasti, ve kterých se vyskytují hnědé i bílé tukové buňky. Naproti tomu v BAT jedinců se sníženou funkcí štítné žlázy nalézáme středně velké tukové buňky s jednou velkou tukovou kapénkou, a v BAT myši s nadměrnou funkcí tyroidní žlázy malé buňky s mnoha menšími tukovými kapénkami (Weiner *et al.* 2016). Toto vysoké množství tukových kapének dokonce ztěžuje studii jader buněk hnědé tukové tkáně, kapénky totiž obklopují jádro a znesnadňují tak frakcionaci (Hernández a Obregón 1996).



Obr. 3 Porovnání morfologie myši hnědé tukové tkáně. (A) BAT eutyroidní myši s bílými i hnědými tukovými buňkami, (B) BAT hypertyroidní myši s malými tukovými buňkami s mnoha kapénkami, (C) BAT hypothyroidní myši se středně velkými tukovými buňkami s jednou tukovou kapénkou. Převzato z Weiner *et al.* 2016

V pozorované bílé tukové tkáni, nacházející se v oblasti třísel, docházelo přibližně ke čtyřicetinasobnému nárůstu množství UCP1, a to u hyper- i hypothyroidních myši. Docházelo tak ke hnědnutí bílé tukové tkáně. U hypothyroidních myši se tak pravděpodobně dělo v reakci na omezenou funkci BAT, a tedy nižší tvorbu potřebného tepla. U hypertyroidních myši to eventuálně mohla zapříčinit právě vysoká koncentrace tyroidních hormonů (Weiner *et al.* 2016). Lee se svým týmem zkoumal multipotentní bílé tukové buňky izolované z lidské tkáně a pozoroval na nich zvýšení exprese UCP1 právě po přidání T3 hormonu, stejně tak jako zesilující mitochondriální biogenezi (Lee *et al.* 2012). Pravděpodobně právě i on si všiml hnědnutí bílé tukové tkáně a vzniku běžových tukových buněk.

4.4. Onemocnění štítné žlázy

Nesprávná funkce HPT osy v jakékoli části, může mít velmi vážné negativní důsledky. Obvykle vyústí v nedostatečnou nebo nadměrnou funkci štítné žlázy spojenou s dalšími nepříjemnými obtížemi. Porušená funkce štítné žlázy může být způsobena různými, mezi nimi i dědičnými faktory, nedostatkem jódu, poškozením hypotalamu nebo hypofýzy, ale i autoimunitně.

4.4.1. Hypotyreóza

Hypotyreóza je spojena se sníženou produkcí hormonů štítné žlázy a tedy nesprávnou tyroidní funkcí. Obvykle rozlišujeme primární a centrální hypotyreózu. Primární se oproti centrální vyznačuje zvýšením produkce TSH, naproti tomu centrální hypotyreóza většinou jeho mírným snížením (Roelfsema *et al.* 2017). Snížená produkce tyroidních hormonů u primární hypotyreózy vede k nedostatečnému zpětnému potlačování tvorby TSH, množství TSH během ní tedy narůstá (Verheesen a Schweitzer 2008). Centrální hypotyreóza bývá často spojena nejen s poruchami hypofýzy, ale i hypotalamu a tedy se snížením produkce TRH v jeho paraventrikulárním jádru. Nedostatek TRH vede k nízké tvorbě TSH a nedostatečný výlev TSH má za následek sníženou tvorbu hormonů štítné žlázy (Roelfsema *et al.* 2017).

Příčinou rozvoje hypotyreózy může být také zmiňovaná strava chudá na jód. Snížená činnost štítné žlázy má za následek například tvorbu tak známé strumy nebo rozvoj onemocnění zvaného kretenismus u dětských pacientů. Nedostatečnost štítné žlázy nemusí nutně souviset jen s nedostatkem jódu v potravě nebo s poruchou hypotalamu a hypofýzy. Může být způsobena i autoimunitně, příkladem je Hashimotova nemoc. Ta se vyznačuje tvorbou antityroidních protilátek, a to hlavně antityroid peroxidázových protilátek, které působí proti tvorbě tyroidních hormonů ve štítné žláze. Hypotyreózu mohou také způsobovat protilátky blokující TSH receptor (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018; Kourime *et al.* 2018).

Hashimotova tyreoiditida se tedy vyznačuje sníženou hladinou tyroidních hormonů a naopak zvýšenou hladinou hormonu TSH. Při své správné funkci by totiž hormony štítné žlázy měly tvorbu TSH zpětně regulovat (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018). Hashimotova choroba se dále může vyznačovat tvorbou strumy a zvýšenou možností vzniku uzlů na štítné žláze (Kourime *et al.* 2018). Z 904 italských dětí a dospívajících trpících Hashimotovou chorobou byly uzly nalezeny u 77 pacientů, tedy u 8,5 %. Při opakujících se prohlídkách byly zaznamenány dokonce u 19,2 % z nich (Radetti *et al.* 2019). Hashimotova choroba se může projevovat dokonce i oftalmopatií, která je pověstně typická pro hypertyroidní Gravesovu-Basedowovu nemoc, o které se ještě zmíníme. Wyse se svým týmem dokonce zaznamenal deset takových pacientů. Oftalmopatie se u nich projevovala například dvojitým viděním, pozvednutím očního víčka, fotofóbií a vystoupplými očními bulvami (Wyse *et al.* 1968).

Do studie, která byla prováděna v západním Skotsku, bylo zahrnuto 13 dětských a dospívajících pacientů s identifikovanou Hashimotovou chorobou. Nebyl mezi nimi žádný chlapec. Dvě z pacientek zároveň trpěly autoimunitním systémovým lupusem erythematoses a v dospělosti pak Behcetovým syndromem (Kourime *et al.* 2018). Podle jiné studie prováděné v Itálii na 904 dětech a dospívajících s diagnostikovanou Hashimotovou nemocí trpěli někteří pacienti také přidruženými potížemi. 58 z nich celiakií, 31 vitiligem, 22 alopecií, tedy ztrátou vlasů a ochlupení, 12 diabetem a 2 Addisonovu chorobu, tedy poruchou funkce kůry nadledvin (Radetti *et al.* 2019). Stále ale není zcela jisté, jakou mají tato povětšinou také autoimunitní onemocnění s Hashimotovou chorobou souvislost (Kourime *et al.* 2018; Radetti *et al.* 2019).

Hashimotovou chorobou trpí bohužel velmi často děti a dospívající pacienti, proto je důležitá její včasná identifikace a příslušná léčba. Nejobvyklejší léčbou hypotyreózy a Hashimotovy choroby bývá podávání látky zvané levotyroxin (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018; Radetti *et al.* 2019).

4.4.2. Hypertyreóza

Hypertyreóza je naopak spojena se zvýšenou produkcí hormonů štítné žlázy a tedy s její nadměrnou funkcí. Kvůli negativnímu zpětnému působení tyroidních hormonů na výlev TSH je hypertyreóza dále spojena i s nízkou hladinou TSH (Glick *et al.* 2018). Hypertyreóza se může viditelně projevovat například úbytkem na váze (Brunova *et al.* 2003; Glick *et al.* 2018), vznikem strumy nebo i zvýšeným pocením (Kourime *et al.* 2018).

Jako lék proti zvýšené tvorbě hormonů štítné žlázy se používá například methimazol (Napoli *et al.* 2001). Další procedura, ke které se musí bohužel často přistupovat, je částečné nebo celkové operační odstranění štítné žlázy. Hypertyreóza je ale jen jedním z důvodů k provedení takového zákroku, mezi další patří například rakovina štítné žlázy, Hashimotova choroba nebo rozsáhlá struma (Glick *et al.* 2018). Retrospektivní analýza 160 pacientů z Bloemfonteinu v Jihoafrické republice se zvýšenou hladinou tyroidních hormonů poukázala na přibírání na váze po nasazení léčby hypertyreózy (a to nejčastěji pomocí radioaktivního izotopu jódu). Po šesti měsících byla zaznamenána jako střední hmotnostní hodnota, o kterou pacienti přibrali, 5 kg, po jednom roce 9 kg a po dvou letech dokonce 12 kg. Hypertyreóza je ale obvykle spojena s úbytkem váhy, takže přibírání na váze se jeví jako přirozená reakce těla na léčbu. Dále bylo však zaznamenáno, že po dvou letech od léčby se zastoupení obézních pacientů, tedy pacientů s BMI vyšším než 30, markantně zvýšilo z 19,3 % na 51,3 % (Brunova *et al.* 2003). Naproti tomu údaje z australské nemocnice v Melbourne nasvědčují tomu, že odstranění štítné žlázy u 79 dospělých pacientů nemělo ani po přinejmenším deseti měsících sledování téměř žádné znatelné účinky na přibírání na váze. Více než 2% původní váhy nabralo jen 28 pacientů, 25 pacientů naopak zase dokonce alespoň 2% váhy ztratilo (Glick *et al.* 2018).

Gravesova-Basedowova nemoc je stejně jako Hashimotova choroba onemocněním autoimunitního původu. Projevuje se zvýšenou funkcí štítné žlázy a nadměrnou tvorbou tyroidních

hormonů. V těle pacienta se totiž tvoří vysoké množství protilátek TSH receptoru, přesněji tyroid stimulujících protilátek. Ty zvyšují produkci hormonů štítné žlázy, které, jak jsme si již zmínili, ovlivňují pomocí negativní zpětné vazby tvorbu TSH v adenohypofýze. TSH tedy ubývá (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018; Kourime *et al.* 2018). Jsou známy také případy, kdy byla Gravesova-Basedowova choroba způsobena léčbou hypotyreózy pomocí zmíněné látky zvané levotyroxin. K tomu ale dochází doopravdy jen zřídka. Ve studii z roku 2018 bylo zaznamenáno jen 24 z téměř 2000 dospělých pacientů trpících Hashimotovou chorobou, kterým se v návaznosti na její léčbu rozvinula Gravesova-Basedowova nemoc (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018).

Pacienti s Gravesovou-Basedowovou chorobou se vyznačují přílišným nárůstem tvorby hormonů štítné žlázy, stejně tak volného tyroidního hormonu T4 a naopak snížením hladiny TSH (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018). Zvýšená hladina hormonů štítné žlázy se může mimo jiné projevat vyšším pocením, úbytkem váhy, prudkým bušením srdce a nadměrnou citlivostí k vysokým teplotám. Dalším příznakem poruchy štítné žlázy může být například i vznikající struma různé velikosti (Kourime *et al.* 2018). U pacientů s Gravesovou-Basedowovou nemocí můžeme pozorovat také oftalmopatické změny, to znamená vypoulení očí, pozvednutí očního víčka a podobně. V roce 1955 pozoroval Werner 10 pacientů se zjevně eutyroidní, tedy normálně funkční, štítnou žlázou. Jednalo se o 9 žen a 1 muže, u kterých byly ale zaznamenány příznaky Gravesovy-Basedowovy oftalmopatie. Werner došel k závěru, že tito pacienti, ač to tak zprvu nevypadalo, trpí Gravesovou-Basedowovou chorobou. Zaznamenal u nich totiž také podobnou reakci na T3 a TSH jako u pacientů s touto nemocí (Werner 1955).

Pacienty trpící Gravesovou-Basedowovou chorobou mohou někdy doprovázet i další přidružené nemoci. Například z 53 pozorovaných dětských a dospívajících pacientů postižených Gravesovou-Basedowovou chorobou, byl u 4 z nich pozorován také diabetes a u 1 juvenilní pauciartikulární revmatoidní artritida kloubů. 46 z 53 pacientů se vyznačovalo mírnější oftalmopatií, například pozvednutím očního víčka. Zajímavostí je, že Gravesova-Basedowova choroba se vyskytuje pravděpodobně nejčastěji u dívek, soudit tak můžeme i z toho, že z 53 zmíněných pacientů bylo 45 dívek a 8 chlapců (Kourime *et al.* 2018).

S nadměrnou aktivitou štítné žlázy pomáhají bojovat například antityroidní léky, jejichž indikace je bohužel dlouhodobá. A i přes tuto léčbu se v mnoha případech nedá vyhnout dalším nutným krokům, a to aplikaci radioaktivního izotopu jódu a nakonec operaci, při které se odebere velká část, nebo dokonce celá štítná žláza (Kourime *et al.* 2018). Léčba pomocí antityroidních léků se také zřídka může stát příčinou přeměny Gravesovy-Basedowovy choroby v Hashimotovu nemoc, a to díky změně tvorby tyroid stimulujících na tyroid blokuující protilátky (Gonzalez-Aguilera *et al.* 2018). Ze 150 pacientů endokrinní kliniky v Bloemfonteinu v Jihoafrické republice dokonce 130 hypertyroidních pacientů léčených radioaktivním izotopem jódu, nebo odnětím štítné žlázy vykazovalo hypotyreózu. U těchto pacientů musela být následně samozřejmě změněna léčba (Brunova *et al.* 2003).

4.4.3. Srdeční onemocnění

Nedostatek nebo nadbytek hormonů štítné žlázy v krvi má velký negativní vliv i na kardiovaskulární systém. Ten totiž reaguje na i jen malé, ale trvající změny v tvorbě hormonů štítné žlázy. Pro kardiovaskulární systém jsou rizikové jak hypotyreoidní, tak hypertyroidní stavy. A jak se ukázalo, i hormony štítné žlázy reagují na změny v kardiovaskulárním systému (Fazio *et al.* 2004). Například Franklyn se svým týmem zaznamenal, že 4 hodiny po akutním infarktu myokardu se u pacientů snížila koncentrace tyroidních hormonů v krvi, a to beze změny koncentrace TSH. Svůj výzkum prováděl na 7 mužích a 2 ženách ve věku kolem 52 let (Franklyn *et al.* 1984).

Tyroidní hormony mají pozitivní chronotropní efekt, to znamená, že zvyšují srdeční frekvenci, i pozitivní bathmotropní efekt, zvyšující srdeční dráždivost (Biondi *et al.* 2002).

Hypotyreóza, nedostatek tyroidních hormonů, se tedy vyznačuje bradykardií (pomalejší srdeční frekvencí) a vysokým krevním tlakem v systemických artériích, které vedou okysličenou krev ze srdce do těla, dále zvýšením periferní cévní rezistence, a tedy vazokonstrikce cév, snížením srdečního předtížení (preloadu), zvýšením dotížení (afterloadu), zpomalenou srdeční relaxací, zhoršeným plněním komor a nižším krevním objemem. Pacienti mohou také trpět na komorové arytmie. Hypotyreóza se může projevovat i delším srdečním akčním potenciálem, který se ukazuje i na záznamu EKG, a to prodloužením intervalu mezi Q a T a pozměněnou vlnou T (Fazio *et al.* 2004).

Subklinická hypotyreóza se vyznačuje zvýšenou koncentrací TSH a nezměněným množstvím volného T4 v séru (Hak *et al.* 2000; Fazio *et al.* 2004). Zvyšuje nebezpečí vzniku aterosklerózy a infarktu myokardu a to hlavně u starších žen po menopauze, jak bylo dokázáno na pacientkách v Nizozemsku starších 60 let (Hak *et al.* 2000). Nesetkáváme se zde obvykle ani s bradykardií ani se zvýšeným krevním tlakem (Fazio *et al.* 2004).

Stejně tak hypertyreóza může mít velmi vážné důsledky na kardiovaskulární systém (Biondi *et al.* 2002). Neléčená má totiž velký podíl na tachykardii (vysoce zvýšené srdeční frekvenci) (Napoli *et al.* 2001). Zvýšená srdeční frekvence zrychluje pumpování krve z levé komory do aorty (Biondi *et al.* 2002; Fazio *et al.* 2004) a zvětšuje tedy minutový srdeční objem (Napoli *et al.* 2001; Fazio *et al.* 2004). Zároveň zkracuje diastolické pasivní plnění komor, čímž roste závislost na systole síní a jejich zatížení (Biondi *et al.* 2002). Může docházet často i k fibrilaci síní, jejichž léčba by měla vždy cílit nejprve na znovuoobnovení normálního (eutyroidního) stavu štítné žlázy a teprve poté se uchýlit ke kardioverzi, tedy zásahu pro normalizaci srdečního rytmu (Fazio *et al.* 2004). Hypertyreóza v kardiovaskulárním systému může dále snižovat periferní cévní rezistenci, a tedy navozovat vazodilataci (Fazio *et al.* 2004). U pacientů s hypertyreózou je také pozorována vysoká hustota kapilár a značná tvorba hormonu erytropoetinu podporující tvorbu erytrocytů a zvýšení krevního objemu (Napoli *et al.* 2001; Biondi *et al.* 2002).

Wang *et al.* zaznamenali případ mladé těhotné pacientky, u které došlo k infarktu myokardu, přestože netrpěla aterosklerózou ani další poruchou, které obvykle infarkt myokardu způsobují.

Nebyly u ní nalezeny aterosklerotické pláty ani krevní sraženiny, přesto došlo k infarktu, který se projevil na elektrokardiogramu zvýšením úseku ST. Zmíněná žena, ale zároveň trpěla hypertyreózou. Z toho důvodu by se dalo předpokládat, že příčinou byla právě nadměrná činnost štítné žlázy (Wang *et al.* 2019).

Subklinická hypertyreóza vyznačující se podprůměrným množstvím TSH v séru má za následek také zvýšení srdeční frekvence, dále způsobuje arytmie v síních a síňokomorovém uzlu nebo hypertrofii levé komory (Fazio *et al.* 2004).

5. Receptory tyroidních hormonů

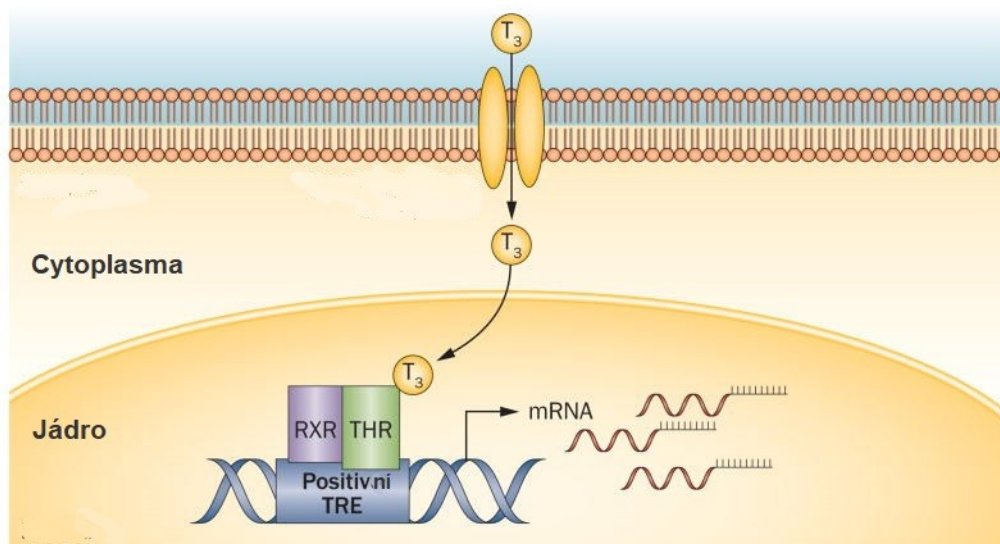
Je známo, že tyroidní hormony se tvoří ve štítné žláze a do cílové tkáně se dostávají pomocí krevního oběhu ve formě T3 nebo T4. Hormon T4 může být následně přeměněn na T3 přímo v tkáni dejodací. Receptory tyroidních hormonů (THR) patří mezi jaderné receptory a po navázání T3 stimulují genovou transkripci (Latham *et al.* 1976).

THR se stejně jako ostatní jaderné receptory skládají ze tří funkčních domén. Těmi jsou region s aktivační funkcí 1 (AF-1) na N-konci peptidu, DNA vázající doména uprostřed peptidu a ligand vázající doména s regionem s aktivační funkcí 2 (AF-2) na C konci peptidu (Wärnmark *et al.* 2003) Ligandem je v tomto případě T3.

Známe dva základní typy receptorů tyroidních hormonů $THR\alpha$ a $THR\beta$, tyto receptory jsou kódovány geny $THRA$ a $THRB$, v uvedeném pořadí. Receptory $THR\beta$ a $THR\alpha1$ se shodují ve své ligand vázající doméně na C-konci i v DNA vázající doméně uprostřed peptidu. Liší se ale vzájemně v doméně na N-konci peptidu, díky tomu můžeme mluvit o různých izoformách THR (Gauthier *et al.* 1999). Chassande *et al.* našli kromě známých $THR\alpha1$ a $THR\alpha2$ ještě dvě další izoformy receptoru $THR\alpha$, a to $THR\Delta\alpha1$, $THR\Delta\alpha2$. Ty, stejně jako $THR\alpha2$, nejsou schopny vázat T3. Uvedli také, že nově nalezené izoformy pravděpodobně snižují transkripční činnost $THR\alpha1$ (Chassande *et al.* 1997). Williams na krysím modelu objevil dvě nové izoformy $THR\beta$, kromě v té době již známých $THR\beta1$ a $THR\beta2$ popsal i izoformy $THR\beta3$ a $THR\Delta\beta3$. První z dvou jmenovaných je plně funkční, druhá postrádá DNA vázající doménu, ligand vázající doména je u ní však zachována. $THR\Delta\beta3$ funguje tedy jako negativní antagonist, může totiž sám navázat T3, ale není transkripčně aktivní (Williams 2000). Jednotlivé izoformy se tedy navzájem odlišují v AF-1 na N-konci peptidu. Známé jsou transkripčně aktivní izoformy: $THR\alpha1$, $THR\beta1$, $THR\beta2$, $THR\beta3$, dále izoformy neschopné navázat T3: $THR\Delta\alpha1$, $THR\Delta\alpha2$, $THR\alpha2$, a nakonec izoforma postrádající DNA vazebnou doménu: $THR\Delta\beta3$.

Transkripčně aktivní formou THR je heterodimer tvořený monomery THR a retinoidního X receptoru (RXR), který nasedá na responzivní element tyroidních hormonů (TRE) a aktivuje transkripci. RXR působí jako modulátor transkripce, který zvyšuje navázání THR na TRE (Obr. 4).

Dále může transkripci ovlivňovat korepresor navázaný na heterodimer RXR-THR, což brání vazbě T₃ na THR a dochází tak ke snížení genové transkripce, a nebo koaktivátor TRE tak může aktivovat nebo inhibovat genovou transkripci (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014).



Obr. 4 Navázání T₃ hormonu na THR. T₃ hormon se po vstupu do buňky cílové tkáně váže na THR v buněčném jádru. THR tvoří heterodimer s RXR, nasedá na TRE a ovlivňuje tak genovou transkripci. Převzato z Ortiga-Carvalho *et al.* 2014.

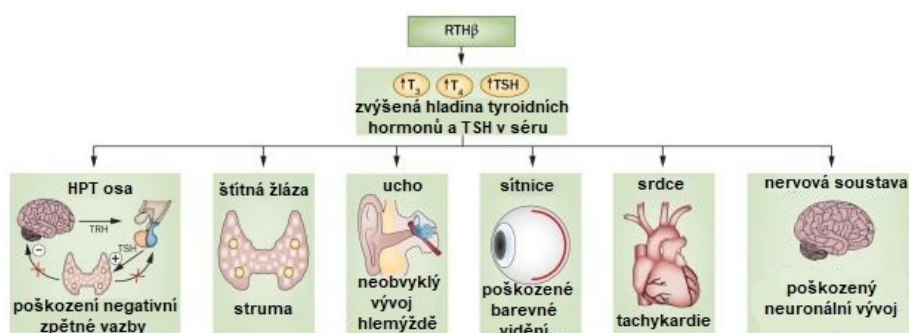
Existuje rozsáhlá škála mutací THR a některé z nich vytvářejí poměrně vzácný syndrom rezistence k tyroidnímu hormonu. Rezistence k THR β je zapříčiněna autozomálně dominantní mutací v genu THRB. Projevuje se zvýšenou koncentrací hormonů štítné žlázy v krvi zapříčiněnou zpravidla sníženou vazbou T₃ na jaderný THR a obvykle normální koncentrací, nebo jen mírným zvýšením hladiny TSH. Cílové tkáně, do kterých tyroidní hormony míří, mají tedy sníženou citlivost k jejich příjmu (Anselmo *et al.* 2004; Pappa *et al.* 2017). Tato rezistence může být vyvolána mutacemi v rozdílných místech genu (Vela *et al.* 2019). Anselmo *et al.* zkoumali přenos mutace rezistence THR v rozsáhlé rodině a zjistili, že u těhotných žen s mutací navozující rezistenci docházelo často k potratům, a to třikrát až čtyřikrát častěji než v případě, že mutaci nesl otec. Nenarozené děti totiž samy velmi často mutaci nenesly a ke komplikacím docházelo pravděpodobně z důvodu vysoké hladiny tyroidních hormonů v krvi matky, a tedy i v krvi plodu. Ta na nenarozené děti bez mutace působila toxicky. U dětí, které se narodily a mutaci nenesly, byly zaznamenány mnohem nižší porodní hmotnosti a nižší hladina TSH v krvi (Anselmo *et al.* 2004).

Rezistence THR β se může projevovat například zvětšováním strumy, zvýšením krevního tlaku a srdeční frekvence (Vela *et al.* 2019), poškozením HPT osy, a to hlavně její negativní zpětné regulace, která napomáhá udržovat správné hladiny hormonů, dále pak zrychlením srdeční frekvence, poškozením sluchu a barevného vidění. THR β je totiž důležitý pro vývoj sítnice a hlemýžďe vnitřního

ucha. Rezistence $\text{THR}\beta$ může mít negativní vliv i na duševní vývoj (Obr. 5) (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014).

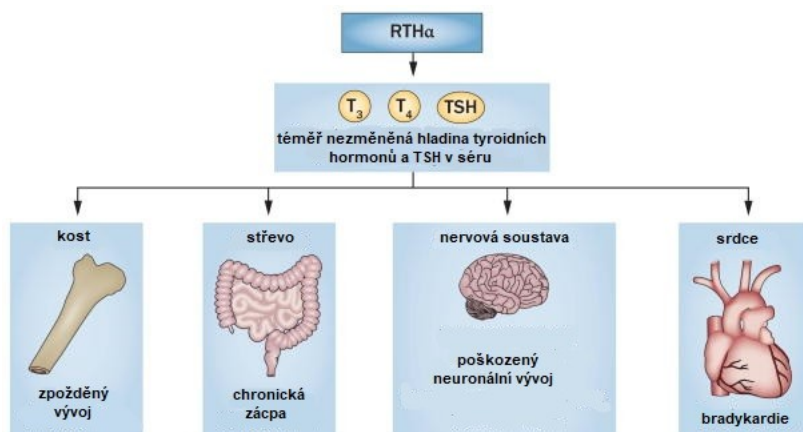
V Japonsku byl zaznamenán případ dvacetiosmileté ženy, u které měli lékaři podezření na rezistenci $\text{THR}\beta$, vykazovala totiž zvýšení volných tyroidních hormonů, ale normální hladinu TSH. Jak se později ukázalo, její otec také trpěl stejnou poruchou, hladinu TSH měl ale kupodivu sníženou. Zajímavé je, že ač oba trpěli tou samou mutací v té samé části genu THRB , jejich projevy na fyzické i psychické úrovni se významně lišily (Sato a Sakai 2006).

Pappa *et al.* zkoumali těhotné ženy trpící rezistencí $\text{THR}\beta$ se zvýšenou hladinou tyroidních hormonů v séru. Ještě během těhotenství bylo pomocí prenatální amniocentézy zjišťováno, jestli plody trpí zmíněnou mutací v THRB genu. Pokud byl plod v pořádku, dostaly matky možnost antityroidní léčby, která udržovala hladinu volného T_4 v krvi pod 20 % horní hranice normálu. U novorozenců nebylo pozorováno viditelné snížení porodní hmotnosti ani hladin TSH v krvi. Ukazuje se tedy, že včasná diagnostika a správná léčba může zabránit závažným komplikacím během těhotenství (Pappa *et al.* 2017).



Obr. 5 Rezistence $\text{THR}\beta$ a projevy. Rezistence $\text{THR}\beta$ souvisí se zvýšením hladiny T_3 , T_4 a někdy i TSH v krevním séru, projevovat se může obtížemi uvedenými na obrázku. Převzato a upraveno z Ortiga-Carvalho *et al.* 2014.

Z praxe je známo jen málo případů rezistence $\text{THR}\alpha$, původně dokonce panoval i názor, že mutace v genu THRA je letální. Pacienti s rezistencí mají téměř běžnou koncentraci tyroidních hormonů i TSH v krvi, nezvykle snížený poměr volných T_4 : T_3 a nedochází u nich k narušení HPT osy ani zpětnovazebné negativní regulace, jako je tomu u rezistence $\text{THR}\beta$. Rezistence $\text{THR}\alpha$ se může projevovat například nízkým vzrůstem, $\text{THR}\alpha$ je totiž důležitý pro vývoj kostí. Mutanti postrádající $\text{THR}\alpha$ a pravděpodobně také mutanti postrádající zároveň i $\text{THR}\beta$ se vyznačují málo osifikovanými krátkými kostmi. Chybění $\text{THR}\alpha$ se projevuje také zkráceným a k poškození náchylnějším tenkým střevem (Gauthier *et al.* 1999). Rezistence $\text{THR}\alpha$ má za následek těžkou střevní zácpu, zpomalení srdeční frekvence, sníženou hodnotu IQ, hypotyreózu, zvýšenou hladinu cholesterolu, suchou kůži nebo zpomalené reflexy (Obr. 6) (Ortiga-Carvalho *et al.* 2014). Fraichard *et al.* pozorovali mladé myši, které měly inaktivovaný zároveň $\text{THR}\alpha 1$ i $\text{THR}\alpha 2$. Tyto myši vykazovaly již po dvou týdnech od narození vážnou hypotyreózu a zastavení růstu. Mimo to bylo pozorováno zkrácené a viditelně oslabené tenké střevo, nedostatečná mineralizace a osifikace kostí a omezený vývoj kostní dřeně. Subjekty umíraly během prvních pěti týdnů života (Fraichard *et al.* 1997).



Obr. 6 Rezistence $THR\alpha$ a projevy. Rezistence $THR\alpha$ postihuje hladiny tyroidních receptorů a TSH v krevním séru jen mírně, projevovat se může obtížemi uvedenými na obrázku. Převzato a upraveno z Ortiga-Carvalho *et al.* 2014.

THR jsou tkáňově specifické, to znamená, že se v určitých tkáních vyskytují v odlišném množství. $TRR\beta 1$ byl ve velkém množství nalezen například v neuronech u krys (Leonard *et al.* 1994), $THR\beta 2$ v krysí adenohypofýze (Hodin *et al.* 1989), $THR\alpha 1$ v jádrech astrocytů krys (Leonard *et al.* 1994), $THR\alpha 1$ i $THR\beta 1$ v hnědé tukové tkáni (Hernández a Obregón 1996). V srdci myši byl identifikován poměr $THR\beta$ ku $THR\alpha$ jako 1:3 (Gloss *et al.* 2001; Swanson *et al.* 2003).

5.1. Receptory tyroidních hormonů v hnědé tukové tkáni

Jak jsme si již zmínili v předchozí kapitole, tyroidní hormony jsou velmi důležité pro formaci hnědé tukové tkáně, pro její správnou funkci i pro tvorbu UCP1 na vnitřní mitochondriální membráně. V jádrech hnědých tukových buněk se nacházejí $THR\alpha 1$ i $THR\beta 1$ (Hernández a Obregón 1996).

$THR\beta$ tedy zprostředkovává adrenergní stimulaci UCP1 v hnědé tukové tkáni. Martinez de Mena *et al.* používali v pokusech látku GC-1 jako agonistu $THR\beta$. Podávání GC-1 obnovilo množství UCP1 u hypotyroidních myší. Autoři potvrdili, že právě $THR\beta$ napomáhá aktivaci adrenergní stimulace hnědé tukové tkáně a tím zároveň i zvýšení hladiny 5'-dejodázy (Martinez de Mena *et al.* 2010).

Vedle toho zjistili, že podávání vysokých dávek T3 krysám má dokonce větší vliv na množství T3 v BAT než vystavování nízkým teplotám. Vysoké dávky T3 mohou podporovat degradaci 5'-dejodázy II. typu. Naproti tomu $THR\beta 1$ má pravděpodobně vliv na její stabilizaci. Použití agonisty $THR\beta$ by díky svému pozitivnímu účinku na funkci BAT, na její termogenezi, aktivitu UCP1 a stabilitu 5'-dejodázy II. typu mohlo mít teoreticky dobré využití v léčbě obezity a komplikací, které způsobuje (Martinez de Mena *et al.* 2010).

Hernández a Obregón potvrdili při studiu diferencujících se hnědých tukových buněk izolovaných z krysích mláďat (20 dní starých), že se v BAT vyskytují receptory $THR\alpha 1$ i $THR\beta 1$. Svými pokusy ukázali, že buňka hnědé tukové tkáně se již během diferenciaci připravuje na působení hormonů štítné žlázy (Hernández a Obregón 1996).

Již jsme zmínili, že použití THR agonistů může vyvolávat termogenezi v hnědé tukové tkáni. Jak ale dokázali Lin *et al.*, tyto agonisté mohou termogenně působit i v podkožních bílých tukových buňkách, a to i přes sníženou β -adrenergní stimulaci. Dále tak mohou zapříčinit hnědnutí bílé tukové tkáně, které se vyznačuje formací běžových tukových buněk. Používali stejně jako Martinez *et al.* syntetického agonistu THR β , a to GC-1 (Lin *et al.* 2015).

V nedávné době byly zaměřeny výzkumy na možnost využití chladové adaptace, nebo stimulace hnědého tuku, či exprese UCP1 v onemocnění metabolickým syndromem. Tyto studie ukázaly, že například selhání funkce BAT u myši způsobené vysokým příjmem potravy a odolností vůči inzulinu, může být napraveno pomocí chladové expozice (4 °C, 2 hodiny denně po dobu 4 týdnů). Vystavování chladu vedlo k tělesnému hubnutí, snížení steatózy jater, ke zvyšování tolerance ke glukóze a hnědnutí bílé tukové tkáně, a to beze změny v příjmu potravy (Poekes *et al.* 2017). V jiné studii byl použit k navození hnědnutí bílé tukové tkáně a aktivaci UCP1 met-enkefalin, zabránilo se tak akumulaci tuků a byla zvýšena citlivost k inzulinu a tolerance ke glukóze (Suo *et al.* 2018). Zajímavé je, že u pacientek trpících vysokou přecitlivělostí na chlad v končetinách bylo zpozorováno snížené riziko rozvoje metabolického syndromu a vzniku kardiovaskulárních onemocnění, v souvislosti s vysokou citlivostí k inzulinu (Park a Cha 2017). Vzhledem k tomu, že aktivace hnědé tukové tkáně a hnědnutí bílé tukové tkáně má viditelný vliv na snižování inzulinové rezistence, obezity a s tím spojeného diabetu a kardiovaskulárních onemocnění, můžeme spekulovat, zda by nebylo možné využít chladovou aklimaci nebo adrenergní stimulaci s pomocí tyroidních hormonů v boji proti obtížím spojených s metabolickým syndromem.

Závěr

Jak jsme si ukázali, správná tvorba tyroidních hormonů a tedy správná funkce osy hypothalamus-hypofýza-štítná žláza je nezbytná pro celou řadu orgánů a tělních procesů. Narušení homeostázy tyroidních hormonů může mít na organismus fatální dopad. Právě proto je velmi důležitá náležitá a včasná diagnóza jakýchkoli poruch této homeostázy, stejně tak jako vhodná léčba.

Hnědá tuková tkáň je důležitým termogenním orgánem, a to hlavně u novorozenců a malých savců, pro které je hlavním zdrojem tepla. Aktivace pomocí chladu a adrenergní stimulace napomáhá vylučování řady látek, tzv. batokininů, z této tkáně. Tyroidní hormony, a to zejména T3, jsou pro adrenergní stimulaci hnědé tukové tkáně a expresi UCP1 nezbytné.

Batokiny jsou v poslední době zkoumány také pro svou protektivní funkci, nejčastěji proti obezitě, diabetu a zvýšené pravděpodobnosti výskytu kardiovaskulárních onemocnění. Například růstový faktor fibroblastů-21, napomáhá udržování správné hladiny glukózy v krvi a podílí se na zvyšování citlivosti k inzulinu, díky tomu by mohl přispívat k léčbě diabetu i obezity. Prozánětlivý interleukin-6 pozitivně působí na udržování teploty tělního jádra, přispívá k tvorbě hnědého tuku, ale může mít neblahé účinky na pacienty trpící rakovinou, u kterých přispívá k lipolýze a tělesnému hubnutí. Tento cytokin zároveň negativně koreluje s hladinou tyroidních hormonů, z toho vyplývá, že by mohl být dobrým prostředkem k potlačení hypertyreózy. Inzulínu podobný faktor I napomáhá růstu buněk hnědé tukové tkáně z jejích prekurzorů, vaskulární endoteliální faktor-A zase vaskularizaci a hyperplázii hnědé tukové tkáně. To znamená, že oba tyto faktory podporují i funkci hnědé tukové tkáně samotné. Chladem a působením tyroidních hormonů vyvolaná aktivace hnědé tukové tkáně, tedy stimuluje její formaci i endokrinní funkci.

Dalším důležitým procesem je tzv. hnědnutí bílého tuku, během kterého se buňky bílé tukové tkáně přeměňují na béžové nebo hnědé tukové buňky s termogenní funkcí. Úbytek bílé tukové tkáně má zároveň pozitivní vliv na potlačování obezity a zdravotních problémů s ní spojených. Hnědnutí může být zahájeno vystavováním chladným teplotám, adrenergní stimulací a tedy působením tyroidních hormonů.

V této práci jsem se snažila zpracovat informace z co nejvíce zdrojů dostupné literatury věnující se těmto tématům. Závěrem bych ráda uvedla, že chladová i tyroidní aktivace hnědé tukové tkáně se ukazuje jako pro tělo velmi důležitá a zasloužila by si tedy další studium, které by se zaměřovalo kromě krátkého chladového stresu více i na dlouhodobou chladovou aklimaci.

Seznam zdrojů

ANSELMO J, CAO D, KARRISON T, WEISS RE, REFETTOFF S, 2004. Fetal Loss Associated With Excess Thyroid Hormone Exposure. *JAMA*. **292**(6), 691–695.

ASANO A, KIMURA K, SAITO M, 1999. Cold-induced mRNA expression of angiogenic factors in rat brown adipose tissue. *The Journal of veterinary medical science*. **61**(4), 403–409.

ASANO A, MORIMATSU M, NIKAMI H, YOSHIDA T, SAITO M, 1997. Adrenergic activation of vascular endothelial growth factor mRNA expression in rat brown adipose tissue: implication in cold-induced angiogenesis. *The Biochemical journal*. **328**(1), 179–183.

BECKETT GJ, MACDOUGALL DA, NICOL F, ARTHUR R, 1989. Inhibition of type I and type II iodothyronine deiodinase activity in rat liver, kidney and brain produced by selenium deficiency. *The Biochemical journal*. **259**(3), 887–892.

BERRY MJ, BANU L, LARSEN PR, 1991. Type I iodothyronine deiodinase is a selenocysteine-containing enzyme. *Nature*. **349**(6308), 438–440.

BIANCO AC, SILVA JE, 1987. Intracellular conversion of thyroxine to triiodothyronine is required for the optimal thermogenic function of brown adipose tissue. *The Journal of clinical investigation*. **79**(1), 295–300.

BIONDI B, PALMIERI EA, LOMBARDI G, FAZIO S, 2002. Effects of Thyroid Hormone on Cardiac Function - The Relative Importance of Heart Rate, Loading Conditions, and Myocardial Contractility in the Regulation of Cardiac Performance in Human Hyperthyroidism. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **87**(3), 968–974.

BLACK MA, POPE L, LEFEBVRE FA, LEFEBVRE YA, WALKER P, 1992. Thyroid hormones precociously increase nerve growth factor gene expression in the submandibular gland of neonatal mice. *Endocrinology*. **130**(4), 2083–2090.

BLONDIN DP, HAMAN F, 2018. Shivering and nonshivering thermogenesis in skeletal muscles. *Handbook of clinical neurology*. **156**, 153–173.

BONDY PK, HAGEWOOD MA, 1952. Effect of stress and cortisone on plasma protein-bound iodine and thyroxine metabolism in rats. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.)*. **81**(1), 328–331.

BOOCKFOR FR, WANG D, LIN T, NAGPAL ML, SPANGELO BL, 1994. Interleukin-6 secretion from rat Leydig cells in culture. *Endocrinology*. **134**(5), 2150–2155.

BOULANT JA, GONZALEZ RR, 1977. The effect of skin temperature on the hypothalamic control of heat loss and heat production. *Brain research*. **120**(2), 367–372.

BOWERS RR, LANE MD, 2007. A Role for Bone Morphogenetic Protein-4 in Adipocyte Development. *Cell Cycle*. **6**(4), 385–389.

BRUNOVA J, BRUNA J, JOUBERT G, KONING M, 2003. Weight gain in patients after therapy for hyperthyroidism. *South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde*. **93**(7), 529–531.

CHASSANDE O, FRAICHARD A, GAUTHIER K, FLAMANT F, LEGRAND C, SAVATIER P, LAUDET V, SAMARUT J, 1997. Identification of Transcripts Initiated from an Internal Promoter in

the c-erbA α Locus That Encode Inhibitors of Retinoic Acid Receptor- α and Triiodothyronine Receptor Activities. *Molecular Endocrinology*. **11**(9), 1278–1290.

CHOU J, HARVEY BK, CHANG C-F, SHEN H, MORALES M, WANG Y, 2006. Neuroregenerative effects of BMP7 after stroke in rats. *Journal of the neurological sciences*. **240**(1–2), 21–29.

CLATICI VG, VOICU C, VOAIDES C, ROSEANU A, ICRIVERZI M, JURCOANE S, 2018. Diseases of Civilization - Cancer, Diabetes, Obesity and Acne - the Implication of Milk, IGF-1 and mTORC1. *Maedica*. **13**(4), 273–281.

CROTEAU W, DAVEY JC, GALTON VA, ST GERMAIN DL, 1996. Cloning of the mammalian type II iodothyronine deiodinase. A selenoprotein differentially expressed and regulated in human and rat brain and other tissues. *The Journal of clinical investigation*. **98**(2), 405–417.

CUEVAS-RAMOS D, MEHTA R, AGUILAR-SALINAS CA, 2019. Fibroblast Growth Factor 21 and Browning of White Adipose Tissue. *Frontiers in Physiology*. **10**, 37.

DAVIES PH, BLACK EG, SHEPPARD MC, FRANKLYN JA, 1996. Relation between serum interleukin-6 and thyroid hormone concentrations in 270 hospital in-patients with non-thyroidal illness. *Clinical Endocrinology*. **44**(2), 199–205.

DOMOUZOGLU EM, FISHER FM, ASTAPOVA I, FOX EC, KHARITONENKOV A, FLIER JS, HOLLENBERG AN, MARATOS-FLIER E, 2014. Fibroblast growth factor 21 and thyroid hormone show mutual regulatory dependency but have independent actions in vivo. *Endocrinology*. **155**(5), 2031–2040.

EASTMAN CJ, EKINS RP, LEITH IM, WILLIAMS ES, 1974. Thyroid hormone response to prolonged cold exposure in man. *The Journal of physiology*. **241**(1), 175–181.

EGECIOGLU E, ANESTEN F, SCHÉLE E, PALSDOTTIR V, 2018. Interleukin-6 is important for regulation of core body temperature during long-term cold exposure in mice. *Biomedical Reports*. **9**(3), 206–212.

FAZIO S, PALMIERI EA, LOMBARDI G, BIONDI B, 2004. Effects of thyroid hormone on the cardiovascular system. *Recent progress in hormone research*. **59**, 31–50.

FISCHER S, EHLERT U, 2018. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders. A systematic review. *Depression and Anxiety*. **35**(1), 98–110.

FRAICHARD A, CHASSANDE O, PLATEROTI M, ROUX JP, TROUILLAS J, DEHAY C, LEGRAND C, GAUTHIER K, KEDINGER M, MALAVAL L, ROUSSET B, SAMARUT J, 1997. The T3R α gene encoding a thyroid hormone receptor is essential for post-natal development and thyroid hormone production. *The EMBO journal*. **16**(14), 4412–4420.

FRANKLYN JA, GAMMAGE MD, RAMSDEN DB, SHEPPARD MC, 1984. Thyroid status in patients after acute myocardial infarction. *Clinical science (London, England : 1979)*. **67**(6), 585–590.

FREGLY MJ, 1989. Activity of the hypothalamic-pituitary-thyroid axis during exposure to cold. *Pharmacology & Therapeutics*. **41**(1–2), 85–142.

FRUMESS RD, LARSEN PR, 1975. Correlation of serum triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) with biologic effects of thyroid hormone replacement in propylthiouracil-treated rats. *Metabolism: clinical and experimental*. **24**(4), 547–554.

GAUTHIER K, CHASSANDE O, PLATEROTI M, ROUX JP, LEGRAND C, PAIN B, ROUSSET B, WEISS R, TROUILLAS J, SAMARUT J, 1999. Different functions for the thyroid hormone receptors

TRalpha and TRbeta in the control of thyroid hormone production and post-natal development. *The EMBO journal*. **18**(3), 623–631.

GLICK R, CHANG P, MICHAIL P, SERPELL JW, GRODSKI S, LEE JC, 2018. Body weight change is unpredictable after total thyroidectomy. *ANZ Journal of Surgery*. **88**(3), 162–166.

GLOSS B, TROST SU, BLUHM WF, SWANSON EA, CLARK R, WINKFEIN R, JANZEN KM, GILES W, CHASSANDE O, SAMARUT J, DILLMANN WH, 2001. Cardiac Ion Channel Expression and Contractile Function in Mice with Deletion of Thyroid Hormone Receptor α or β . *Endocrinology*. **142**(2), 544–550.

GONZALEZ-AGUILERA B, BETEA D, LUTTERI L, CAVALIER E, GEENEN V, BECKERS A, VALDES-SOCIN H, 2018. Conversion to Graves disease from Hashimoto thyroiditis: a study of 24 patients. *Archives of Endocrinology and Metabolism*. **62**(6), 609–614.

GREFHORST A, VAN DEN BEUKEL JC, VAN HOUTEN EL, STEENBERGEN J, VISSER JA, THEMEN AP, 2015. Estrogens increase expression of bone morphogenetic protein 8b in brown adipose tissue of mice. *Biology of Sex Differences*. **6**(1), 7.

HACK CE, DE GROOT ER, FELT-BERSMA RJ, NUIJENS JH, STRACK VAN SCHIJNDEL RJ, EERENBERG-BELMER AJ, THIJS LG, AARDEN LA, 1989. Increased plasma levels of interleukin-6 in sepsis. *Blood*. **74**(5), 1704–1710.

HAK AE, POLS HA, VISSER TJ, DREXHAGE HA, HOFMAN A, WITTEMAN JC, 2000. Subclinical hypothyroidism is an independent risk factor for atherosclerosis and myocardial infarction in elderly women: the Rotterdam Study. *Annals of internal medicine*. **132**(4), 270–278.

HAMAN F, BLONDIN DP, 2017. Shivering thermogenesis in humans: Origin, contribution and metabolic requirement. *Temperature*. **4**(3), 217–226.

HAN J, MENG Q, SHEN L, WU G, 2018. Interleukin-6 induces fat loss in cancer cachexia by promoting white adipose tissue lipolysis and browning. *Lipids in health and disease*. **17**(1), 14.

HARDER-LAURIDSEN NM, KROGH-MADSEN R, HOLST JJ, PLOMGAARD P, LEICK L, PEDERSEN BK, FISCHER CP, 2014. Effect of IL-6 on the insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. **306**(7), 769–778.

HERNÁNDEZ A, OBREGÓN MJ, 1996. Presence and mRNA expression of T3 receptors in differentiating rat brown adipocytes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. **121**(1), 37–46.

HERNÁNDEZ A, OBREGÓN MJ, 2000. Triiodothyronine amplifies the adrenergic stimulation of uncoupling protein expression in rat brown adipocytes. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*. **278**(5), 769–777.

HODIN RA, LAZAR MA, WINTMAN BI, DARLING DS, KOENIG RJ, LARSEN PR, MOORE DD, CHIN WW, 1989. Identification of a thyroid hormone receptor that is pituitary-specific. *Science (New York, N.Y.)*. **244**(4900), 76–79.

HONDARES E, IGLESIAS R, GIRALT A, GONZALEZ FJ, GIRALT M, MAMPEL T, VILLARROYA F, 2011. Thermogenic Activation Induces FGF21 Expression and Release in Brown Adipose Tissue. *Journal of Biological Chemistry*. **286**(15), 12983–12990.

HOVEY RC, GOLDHAR AS, BAFFI J, VONDERHAAR BK, 2001. Transcriptional regulation of vascular endothelial growth factor expression in epithelial and stromal cells during mouse mammary gland development. *Molecular endocrinology (Baltimore, Md.)*. **15**(5), 819–831.

INUKAI T, TAKANASHI K, TAKEBAYASHI K, FUJIWARA Y, TAYAMA K, TAKEMURA Y, 1999. Thyroid Hormone Modulates Insulin-Like Growth Factor-I (IGF-I) and IGF-Binding Protein-3, Without Mediation by Growth Hormone, in Patients with Autoimmune Thyroid Diseases. *Hormone and Metabolic Research*. **31**(10), 576–579.

*ITO S, HIROSHIGE T, KOSEKI T, NAKATSUGAWA T, 1966. Release of thyrotropin in relation to cold exposure. *Federation proceedings*. **25**(4), 1187–1194.

JANSKÝ L, VYBÍRAL S, STICH V, SRÁMEK P, KVÍTEK J, LESNÁ I, SIMECKOVÁ M, 1997. Human humoral thermogenesis. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **813**, 689–696.

JANSKÝ L, VYBÍRAL S, TRUBACOVÁ M, OKROUHLÍK J, 2008. Modulation of adrenergic receptors and adrenergic functions in cold adapted humans. *European Journal of Applied Physiology*. **104**(2), 131–135.

JORGE AS, JORGE GC, PARAÍSO AF, FRANCO RM, VIEIRA LJ, HILZENDERGER AM, GUIMARÃES AL, ANDRADE JM, DE-PAULA AM, SANTOS SH, 2017. Brown and White Adipose Tissue Expression of IL6, UCP1 and SIRT1 are Associated with Alterations in Clinical, Metabolic and Anthropometric Parameters in Obese Humans. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes*. **125**(3), 163–170.

KENYON AT, 1933. The Histological Changes in the Thyroid Gland of the White Rat Exposed to Cold. *The American journal of pathology*. **9**(3), 347–368.

KHARITONENKOV A, SHIYANOVA TL, KOESTER A, FORD AM, MICANOVIC R, GALBREATH EJ, SANDUSKY GE, HAMMOND LJ, MOYERS JS, OWENS RA, GROMADA J, BROZINICK JT, HAWKINS ED, WROBLEWSKI VJ, LI DS, MEHRBOD F, JASKUNAS SR, SHANAFELT AB, 2005. FGF-21 as a novel metabolic regulator. *The Journal of clinical investigation*. **115**(6), 1627–1635.

KIM JH, BAE KH, CHOI YK, GO Y, CHOE M, JEON YH, LEE HW, KOO SH, PERFIELD JW, HARRIS RA, LEE IK, PARK KG, 2015. Fibroblast growth factor 21 analogue LY2405319 lowers blood glucose in streptozotocin-induced insulin-deficient diabetic mice by restoring brown adipose tissue function. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. **17**(2), 161–169.

KOURIME M, MCGOWAN S, AL TOWATI M, AHMED SF, STEWART G, WILLIAMSON S, HUNTER I, DONALDSON MDC, 2018. Long-term outcome of thyrotoxicosis in childhood and adolescence in the west of Scotland: the case for long-term antithyroid treatment and the importance of initial counselling. *Archives of disease in childhood*. **103**(7), 637–642.

KRAJCOVICOVÁ-KUDLÁČKOVÁ M, BUCKOVÁ K, KLIMES I, SEBOKOVÁ E, 2003. Iodine Deficiency in Vegetarians and Vegans. *Annals of Nutrition and Metabolism*. **47**(5), 183–185.

KRISTÓF E, KLUSÓCZKI Á, VERESS R, SHAW A, COMBI ZS, VARGA K, GYÖRÝ F, BALAJTHY Z, BAI P, BACSO Z, FÉSÜS L, 2019. Interleukin-6 released from differentiating human beige adipocytes improves browning. *Experimental Cell Research*. **377**(1–2), 47–55.

LARSEN PR, FRUMESS RD, 1977. Comparison of the Biological Effects of Thyroxine and Triiodothyronine in the Rat. *Endocrinology*. **100**(4), 980–988.

LATHAM KR, RING JC, BAXTER JD, 1976. Solubilized nuclear „receptors” for thyroid hormones. Physical characteristics and binding properties, evidence for multiple forms. *The Journal of biological chemistry*. **251**(23), 7388–7397.

LEE JY, TAKAHASHI N, YASUBUCHI M, KIM YI, HASHIZAKI H, KIM MJ, SAKAMOTO T, GOTO T, KAWADA T, 2012. Triiodothyronine induces UCP-1 expression and mitochondrial

- biogenesis in human adipocytes. *American Journal of Physiology-Cell Physiology*. **302**(2), 463–472.
- LEONARD JL, FARWELL AP, YEN PM, CHIN WW, STULA M, 1994. Differential expression of thyroid hormone receptor isoforms in neurons and astroglial cells. *Endocrinology*. **135**(2), 548–555.
- LEONARD JL, MELLEN SA, LARSEN RP, 1983. Thyroxine 5'-Deiodinase activity in brown adipose tissue. *Endocrinology*. **112**(3), 1153–1155.
- LIN JZ, MARTAGÓN AJ, CIMINI SL, GONZALEZ DD, TINKEY DW, BITER A, BAXTER JD, WEBB P, GUSTAFSSON JÅ, HARTIG SM, PHILLIPS KJ, 2015. Pharmacological Activation of Thyroid Hormone Receptors Elicits a Functional Conversion of White to Brown Fat. *Cell reports*. **13**(8), 1528–1537.
- LUND PK, MOATS-STAATS BM, HYNES MA, SIMMONS JG, JANSEN M, D'ERCOLE AJ, VAN WYK JJ, 1986. Somatomedin-C/insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-II mRNAs in rat fetal and adult tissues. *The Journal of biological chemistry*. **261**(31), 14539–14544.
- MAHDAVIANI K, CHESS D, WU Y, SHIRIHAI O, APRAHAMIAN TR, 2016. Autocrine effect of vascular endothelial growth factor-A is essential for mitochondrial function in brown adipocytes. *Metabolism*. **65**(1), 26–35.
- MARTINEZ DE MENA R, SCANLAN TS, OBREGON MJ, 2010. The T3 Receptor β 1 Isoform Regulates UCP1 and D2 Deiodinase in Rat Brown Adipocytes. *Endocrinology*. **151**(10), 5074–5083.
- NAKAMURA K, 2018. Afferent pathways for autonomic and shivering thermoeffectors. *Handbook of clinical neurology*. **156**, 263–279.
- NAKAMURA K, MORRISON SF, 2008. A thermosensory pathway that controls body temperature. *Nature Neuroscience*. **11**(1), 62–71.
- NAPOLI R, BIONDI B, GUARDASOLE V, MATARAZZO M, PARDO F, ANGELINI V, FAZIO S, SACCÀ L, 2001. Impact of Hyperthyroidism and Its Correction on Vascular Reactivity in Humans. *Circulation*. **104**(25), 3076–3080.
- NEDERGAARD J, BENGTSSON T, CANNON B, 2010. Three years with adult human brown adipose tissue. *Annals of the New York Academy of Sciences*. **1212**(1), 20–36.
- NEDERGAARD J, CANNON B, 2018. Brown adipose tissue as a heat-producing thermoeffector. *Handbook of clinical neurology*. **156**, 137–152.
- NERHUS I, WIK MARKHUS M, NILSEN BM, ØYEN J, MAAGE A, ØDEGÅRD ER, MIDTBØ LK, FRANTZEN S, KÖGEL T, GRAFF IE, LIE Ø, DAHL L, KJELLEVOLD M, 2018. Iodine content of six fish species, Norwegian dairy products and hen's egg. *Food & nutrition research*. **62**.
- NISOLI E, TONELLO C, BENARESE M, LIBERINI P, CARRUBA MO, 1996. Expression of nerve growth factor in brown adipose tissue: implications for thermogenesis and obesity. *Endocrinology*. **137**(2), 495–503.
- NORTHEMANN W, BRACIAK TA, HATTORI M, LEE F, FEY GH, 1989. Structure of the rat interleukin 6 gene and its expression in macrophage-derived cells. *The Journal of biological chemistry*. **264**(27), 16072–16082.
- OPPENHEIMER JH, SCHWARTZ HL, SURKS MI, 1972. Propylthiouracil inhibits the conversion of L-thyroxine to L-triiodothyronine. An explanation of the antithyroxine effect of propylthiouracil and evidence supporting the concept that triiodothyronine is the active thyroid hormone. *The Journal of clinical investigation*. **51**(9), 2493–2497.

ORTIGA-CARVALHO TM, SIDHAYE AR, WONDISFORD FE, 2014. Thyroid hormone receptors and resistance to thyroid hormone disorders. *Nature reviews. Endocrinology*. **10**(10), 582–591.

PAPPA T, ANSELMO J, MAMANASIRI S, DUMITRESCU AM, WEISS RE, REFETOFF S, 2017. Prenatal Diagnosis of Resistance to Thyroid Hormone and Its Clinical Implications. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. **102**(10), 3775–3782.

PARK AY, CHA S, 2017. Effects of cold sensitivity in the extremities on circulating adiponectin levels and metabolic syndrome in women. *BMC complementary and alternative medicine*. **17**(1), 150.

PARKER DC, PEKARY AE, HERSHMAN JM, 1976. Effect of Normal and Reversed Sleep-Wake Cycles upon Nyctohemeral Rhythmicity of Plasma Thyrotropin: Evidence Suggestive of an Inhibitory Influence in Sleep. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **43**(2), 318–329.

POEKES L, LEGRY V, SCHAKMAN O, DETREMBLEUR C, BOL A, HORMANS Y, FARRELL GC, LECLERCQ IA, 2017. Defective adaptive thermogenesis contributes to metabolic syndrome and liver steatosis in obese mice. *Clinical Science*. **131**(4), 285–296.

POLK DH, CALLEGARI CC, NEWNHAM J, PADBURY JF, REVICZKY A, FISHER DA, KLEIN AH, 1987. Effect of Fetal Thyroidectomy on Newborn Thermogenesis in Lambs. *Pediatric Research*. **21**(5), 453–457.

RADETTI G, LOCHE S, D'ANTONIO V, SALERNO M, GUZZETTI C, AVERSA T, CASSIO A, CAPPA M, GASTALDI R, DELUCA F, VIGONE MC, TRONCONI GM, CORRIAS A, 2019. Influence of Hashimoto Thyroiditis on the Development of Thyroid Nodules and Cancer in Children and Adolescents. *Journal of the Endocrine Society*. **3**(3), 607–616.

REED HL, SILVERMAN ED, SHAKIR KM, DONS R, BURMAN KD, O'BRIAN JT, 1990. Changes in Serum Triiodothyronine (T3) Kinetics after Prolonged Antarctic Residence: The Polar T3 Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **70**(4), 965–974.

ROELFSEMA F, BOELEN A, KALSBECK A, FLIERS E, 2017. Regulatory aspects of the human hypothalamus-pituitary-thyroid axis. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. **31**(5), 487–503.

ROSSATO M, GRANZOTTO M, MACCHI V, PORZIONATO A, PETRELLI L, CALCAGNO A, VENCATO J, DE STEFANI D, SILVESTRI V, RIZZUTO R, BASSETTO F, DE CARO R, VETTOR R, 2014. Human white adipocytes express the cold receptor TRPM8 which activation induces UCP1 expression, mitochondrial activation and heat production. *Molecular and Cellular Endocrinology*. **383**(1–2), 137–146.

RYŠAVÁ L, KŘÍŽ J, 2016. Solution of Iodine deficiency in the Czech Republic - history and current situation 20 years of work of prof. Václav Zamrazil for Commission for the solution of Iodine deficiency. *Vnitřní lékařství*. **62**(9 Suppl 3), 103–106.

SALVATORE D, LOW SC, BERRY M, MAIA AL, HARNEY JW, CROTEAU W, ST GERMAIN DL, LARSEN PR, 1995. Type 3 Iodothyronine deiodinase: cloning, in vitro expression, and functional analysis of the placental selenoenzyme. *The Journal of clinical investigation*. **96**(5), 2421–2430.

SARRUF DA, THALER JP, MORTON GJ, GERMAN J, FISCHER JD, OGIMOTO K, SCHWARTZ MW, 2010. Fibroblast growth factor 21 action in the brain increases energy expenditure and insulin sensitivity in obese rats. *Diabetes*. **59**(7), 1817–1824.

SATO H, SAKAI H, 2006. A Family Showing Resistance to Thyroid Hormone Associated with Chronic Thyroiditis and its Clinical Features: A Case Report. *Endocrine Journal*. **53**(3), 421–425.

SAYERS G, REDGATE ES, ROYCE PC, 1958. Hypothalamus, Adenohypophysis and Adrenal Cortex. *Annual Review of Physiology*. **20**(1), 243–274.

SHOEMAKER SE, SACHS HH, VACCARIELLO SA, ZIGMOND RE, 2006. Reduction in nerve growth factor availability leads to a conditioning lesion-like effect in sympathetic neurons. *Journal of Neurobiology*. **66**(12), 1322–1337.

SILVA JE, 1995. Thyroid Hormone Control of Thermogenesis and Energy Balance. *Thyroid*. **5**(6), 481–492.

SINGH GR, DAVISON B, MA GY, EASTMAN CJ, MACKERRAS DE, 2019. Iodine status of Indigenous and non-Indigenous young adults in the Top End, before and after mandatory fortification. *Medical Journal of Australia*. **210**(3), 121–125.

SUN Z, CADE JR, FREGLY MJ, ROWLAND NE, 1997. Effect of Chronic Treatment with Propranolol on the Cardiovascular Responses to Chronic Cold Exposure. *Physiology & Behavior*. **62**(2), 379–384.

SUO J, ZHAO X, GUO X, ZHAO X, 2018. Met-enkephalin improves metabolic syndrome in high fat diet challenged mice through promotion of adipose tissue browning. *Toxicology and Applied Pharmacology*. **359**, 12–23.

SUZUKI J, OTSUKA F, TAKEDA M, INAGAKI K, MIYOSHI T, MIMURA Y, OGURA T, DOIHARA H, MAKINO H, 2005. Functional roles of the bone morphogenetic protein system in thyrotropin signaling in porcine thyroid cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **327**(4), 1124–1130.

SWANSON EA, GLOSS B, BELKE DD, KANESHIGE M, CHENG SY, DILLMANN WH, 2003. Cardiac Expression and Function of Thyroid Hormone Receptor β and Its PV Mutant. *Endocrinology*. **144**(11), 4820–4825.

TAL E, CHAYOTH R, ZOR U, GOLDBERGER G, ZERACHIE A, 1976. Pituitary-thyroid interrelationship in rats exposed to different environmental temperatures. *Acta endocrinologica*. **83**(1), 99–104.

TOWNSEND KL, SUZUKI R, HUANG TL, JING E, SCHULZ TJ, LEE K, TANIGUCHI CM, ESPINOZA DO, MCDUGALL LE, ZHANG H, HE TC, KOKKOTOU E, TSENG YH, 2012. Bone morphogenetic protein 7 (BMP7) reverses obesity and regulates appetite through a central mTOR pathway. *The FASEB Journal*. **26**(5), 2187–2196.

TSENG YH, KOKKOTOU E, SCHULZ TJ, HUANG TL, WINNAY JN, TANIGUCHI CM, TRAN TT, SUZUKI R, ESPINOZA DO, YAMAMOTO Y, AHRENS MJ, DUDLEY AT, NORRIS AW, KULKARNI RN, KAHN CR, 2008. New role of bone morphogenetic protein 7 in brown adipogenesis and energy expenditure. *Nature*. **454**(7207), 1000–1004.

VELA A, PÉREZ-NANCLARES G, RÍOS I, RICA I, PORTILLO N, CASTAÑO L, SPANISH GROUP FOR THE STUDY OF RTH, 2019. Thyroid hormone resistance from newborns to adults: a Spanish experience. *Journal of Endocrinological Investigation*.

VERHEESEN RH, SCHWEITZER CM, 2008. Iodine deficiency, more than cretinism and goiter. *Medical Hypotheses*. **71**(5), 645–648.

VILLARROYA F, CEREIJO R, VILLARROYA J, GIRALT M, 2017. Brown adipose tissue as a secretory organ. *Nature Reviews Endocrinology*. **13**(1), 26–35.

VILLARROYA J, CEREIJO R, VILLARROYA F, 2013. An endocrine role for brown adipose tissue?

American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. **305**(5), 567–572.

WANG JF, MILOSVESKI V, SCHRAMEK C, FONG GH, BECKS GP, HILL DJ, 1998. Presence and possible role of vascular endothelial growth factor in thyroid cell growth and function. *The Journal of endocrinology*. **157**(1), 5–12.

WANG L, YANG J, ZHENG J, GU X, 2019. Acute myocardial infarction in pregnancy: spasm caused by hyperthyroidism? *Journal of International Medical Research*. 300060519837833.

WÄRNMARK A, TREUTER E, WRIGHT AP, GUSTAFSSON JA, 2003. Activation Functions 1 and 2 of Nuclear Receptors: Molecular Strategies for Transcriptional Activation. *Molecular Endocrinology*. **17**(10), 1901–1909.

WEBER MS, PURUP S, VESTERGAARD M, ELLIS SE, SCNDERGÅRD-ANDERSEN J, AKERS RM, SEJRSEN K, 1999. Contribution of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3 to mitogenic activity in bovine mammary extracts and serum. *The Journal of endocrinology*. **161**(3), 365–373.

WEIBEL L, BRANDENBERGER G, GOICHOT B, SPIEGEL K, EHRHART J, FOLLENIUS M, 1995. The circadian thyrotropin rhythm is delayed in regular night workers. *Neuroscience letters*. **187**(2), 83–86.

WEINER J, KRANZ M, KLÖTING N, KUNATH A, STEINHOF K, RIJNTJES E, KÖHRLE J, ZEISIG V, HANKIR M, GEBHARDT C, DEUTHER-CONRAD W, HEIKER JT, KRALISCH S, STUMVOLL M, BLÜHER M, SABRI O, HESSE S, BRUST P, TÖNJES A, KRAUSE K, 2016. Thyroid hormone status defines brown adipose tissue activity and browning of white adipose tissues in mice. *Scientific Reports*. **6**(1), 38124.

WERNER SC, 1955. Euthyroid patients with early eye signs of Graves' disease; their responses to L-triiodothyronine and thyrotropin. *The American Journal of Medicine*. **18**(4), 608–612.

WHITTLE AJ, CAROBBIO S, MARTINS L, SLAWIK M, HONDARES E, VÁZQUEZ MJ, MORGAN D, CSIKASZ RI, GALLEGOS R, RODRIGUEZ-CUENCA S, DALE M, VIRTUE S, VILLARROYA F, CANNON B, RAHMOUNI K, LÓPEZ M, VIDAL-PUIG A, 2012. BMP8B increases brown adipose tissue thermogenesis through both central and peripheral actions. *Cell*. **149**(4), 871–885.

WHO, 2017a. GHO | By category | Prevalence of obesity among adults, BMI ≥ 30 , age-standardized - Estimates by WHO region [online]. WHO. Dostupné z: <http://apps.who.int/gho/data/view.main.REGION2480A?lang=en>. [cit. 15.3.2019].

WHO, 2017b. GHO | By category | Prevalence of overweight among adults, BMI ≥ 25 , age-standardized - Estimates by WHO region [online]. WHO. Dostupné z: <http://apps.who.int/gho/data/node.main.A897A?lang=en>. [cit. 15.3.2019].

WIEDENOVÁ P, ŠUMBERA R, OKROUHLÍK J, 2018. Social thermoregulation and socio-physiological effect in the subterranean Mashona mole-rat (*Fukomys darlingi*). *Journal of Thermal Biology*. **78**, 367–373.

WILLIAMS GR, 2000. Cloning and characterization of two novel thyroid hormone receptor beta isoforms. *Molecular and cellular biology*. **20**(22), 8329–8342.

WU J, BOSTRÖM P, SPARKS LM, YE L, CHOI JH, GIANG AH, KHANDEKAR M, VIRTANEN KA, NUUTILA P, SCHAART G, HUANG K, TU H, VAN MARKEN LICHTENBELT WD, HOEKS J, ENERBÄCK S, SCHRAUWEN P, SPIEGELMAN BM, 2012. Beige Adipocytes Are a

Distinct Type of Thermogenic Fat Cell in Mouse and Human. *Cell*. **150**(2), 366–376.

WYSE EP, MCCONAHEY WM, WOOLNER LB, SCHOLZ DA, KEARNS TP, 1968. Ophthalmopathy Without Hyperthyroidism in Patients with Histologic Hashimoto's Thyroiditis. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. **28**(11), 1623–1629.

XING J, LU J, LI J, 2014. Nerve growth factor decreases in sympathetic and sensory nerves of rats with chronic heart failure. *Neurochemical research*. **39**(8), 1564–1570.

XUE R, WAN Y, ZHANG S, ZHANG Q, YE H, LI Y, 2014. Role of bone morphogenetic protein 4 in the differentiation of brown fat-like adipocytes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. **306**(4), 363–372.

YAMASHITA H, KIZAKI T, OOKAWARA T, SATO Y, YAMAMOTO M, OHIRA Y, OHNO H, 1994. Is insulin-like growth factor I involved in brown adipose tissue enlargement? *Life sciences*. **55**(2), 141–148.

YASUDA T, SOBUE G, ITO T, MITSUMA T, TAKAHASHI A, 1990. Nerve growth factor enhances neurite arborization of adult sensory neurons; a study in single-cell culture. *Brain research*. **524**(1), 54–63.

YONESHIRO T, AITA S, MATSUSHITA M, OKAMATSU-OGURA Y, KAMEYA T, KAWAI Y, MIYAGAWA M, TSUJISAKI M, SAITO M, 2011. Age-Related Decrease in Cold-Activated Brown Adipose Tissue and Accumulation of Body Fat in Healthy Humans. *Obesity*. **19**(9), 1755–1760.

ZIMMERMAN MB, ITO Y, HESS SY, FUJIEDA K, MOLINARI L, 2005. High thyroid volume in children with excess dietary iodine intakes. *The American Journal of Clinical Nutrition*. **81**(4), 840–844.

Sekundární citace je označena hvězdičkou (*).